

DIE THERAPEUTISCHE PERIDURALANALGESIE

Vergleichende Untersuchung zwischen Tramadol- und
kombinierter Lokalanästhetika- und
Corticoidanwendung
bei Ischialgien

Vorgelegt
von
Peter Herzog
aus
Hersbruck/Bayern

Diss. Erlangen
1984

1984 # 237

Aus dem Institut für Anästhesiologie des Klinikums der Stadt Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H. W. Opderbecke

DIE THERAPEUTISCHE PERIDURALANALGESIE

Vergleichende Untersuchung zwischen Tramadol- und
kombinierter Lokalanästhetika- und
Corticoidanwendung
bei Ischialgien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt
von
Peter Herzog
aus
Hersbruck/Bayern

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan:
Referent:
Korreferent:

Prof. Dr. F. Wolf
Prof. Dr. H.W. Opderbecke
Prof. Dr. E. Rügheimer

Tag der mündlichen Prüfung: 21.5.1984

INHALT

	Seite
1. Einleitung	1
2. Peridurale Opiatanalgesie – Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten	3
2.1. Geschichte der rückenmarksnahen Opiatanalgesie	3
2.2. Enkephaline und Opiate	4
2.3. Neuroanatomische Grundlagen	5
2.4. Neurophysiologische Grundlagen	6
2.5. Stoffaustausch zwischen Peridural- und Intrathekalraum	9
2.6. Opiate und Antagonisierung	10
3. Klinische Erfahrungen mit rückenmarksnaher Opiatanalgesie	11
3.1. Indikationen und Behandlungsergebnisse	11
3.2. Nebenwirkungen	14
4. Rückenmarksnaher Medikamentenapplikation zur konservativen Ischiastherapie	16
5. Eigene Untersuchungen	19
5.1. Zuweisung zum Untersuchungskollektiv	19
5.2. Planung und Durchführung	20
5.3. Medikamente	22
5.3.1. Tramadol	22
5.3.2. Hostacain	23
5.3.3. Prednisolon	24
5.3.4. Impletol ^R	25
5.4. Lasègue	25
5.5. Befragung	25
5.6. Erhebungsbogen	26
5.7. Auswertung	27

INHALT (Forts.)

	Seite
6. Ergebnisse	29
6.1. Alter und Geschlecht	29
6.2. Lasègue und Schmerz vor Behandlung	30
6.3. Treffsicherheit der Punktion	31
6.4. Therapieverlauf	33
6.5. Nebenwirkungen	39
6.5.1. Blutdruck	39
6.5.2. Andere Nebenwirkungen	42
6.6. Summarische Epikrise	43
7. Fallbeschreibungen	47
8. Diskussion	55
9. Zusammenfassung	59
TABELLENANHANG	60
LITERATURVERZEICHNIS	63

1. EINLEITUNG

Seit 1979 gibt es eine neue Methode zur Behandlung starker Schmerzzustände beim Menschen: die rückenmarksnahen Opiatanalgesie, bei der Opiate in den Wirbelkanal injiziert werden. Zu unterscheiden ist zwischen der spinalen Opiatanalgesie und der periduralen Opiatanalgesie (POA). Bei der spinalen Opiatanalgesie werden die Medikamente in den Subarachnoidalraum verabreicht, bei der POA werden die Opiate in den Periduralraum verabreicht und erreichen ihr Zielorgan, das Rückenmark, nach Diffusion in den Subarachnoidalraum.

Über die Erkenntnisse zum physiologischen Wirkmechanismus und die ersten Tierversuche wird hier berichtet. In den bisher überwiegend von Anästhesisten durchgeführten klinischen Untersuchungen zeigte sich eine gut analgetische, langanhaltende, nebenwirkungsarme Anwendung. Wichtigste Indikationen waren Karzinomschmerzen, postoperative Schmerzen und Rippenserienfrakturen.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit den Fragen, ob das Opioidanalgetikum Tramadol (Handelsname: Tramal), peridural verabreicht

- zur Ischialgiebehandlung geeignet ist
- therapeutische Lokalanästhetika und Cortisongaben in den Periduralraum ersetzen kann.

Die Fragestellung wurde in einer randomisierten, offenen Vergleichsstudie an 65 Patienten untersucht. Eine offene Vergleichsstudie war wegen der nach periduraler Lokalanästhetikagabe einsetzenden Parästhesien unumgänglich, da diese Nebenwirkung bei sämtlichen anderen verwendeten Substanzen nicht auftritt. Dem Patienten und dem Untersucher wäre die Zugehörigkeit zur Untersuchungs- oder Kontrollgruppe offensichtlich gewesen.



Es wurden Verlaufsbeobachtungen angestellt. Als Kriterien der Therapiewirkung wurden Lasègue'sches Zeichen, Schmerzangaben und zusätzlicher Analgetikabedarf erhoben sowie Nebenwirkungen aufgezeichnet.

Von dem Wirkstoff Tramadol waren in der Literatur bei therapeutischer Dosierung keine Zwischenfälle mit zentraler Atemdepression bekannt. Dies bestimmte die Auswahl des Wirkstoffes für die vorliegende Untersuchung. Berichte über die rückenmarksnahe Anwendung von Tramadol lagen nicht vor. Die Versuchsplanung und die statistischen Auswertungen erfolgten mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg. Die Ergebnisse werden dargestellt und analysiert.

2. PERIDURALE OPIATANALGESIE - GRUNDLAGEN UND ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN

2.1. Geschichte der rückenmarksnahen Opiatanalgesie

1969 nahm Reynolds (51) schmerzfreie Laparotomien an drei Ratten unter stereotaktischer, elektrischer Stimulation periaquäduktaler Mittelhirnregionen vor. Die Analgesie wurde ohne Hilfe bekannter schmerzreduzierender oder schmerzausschaltender Wirkstoffe und Verfahren erreicht. Die Spontanmotorik der Versuchstiere war erhalten, Fluchtreaktionen wurden unterdrückt.

Simon, Hiller und Edelman (57) zeigten 1973 die stabile, stereospezifische Bindung von $0,10 - 0,15 \text{ pmol/mg Protein}$ des hochwirksamen Analgetikums [^3H]-Etorphin an Rattenhirnhomogenate. Der Nachweis von Hydromorphinbindung an das Rattenhirn gelang nicht.

Eine unterschiedliche Sättigungskonzentration des Opiatanagonisten Naloxon für verschiedene Hirnregionen stellten Pert und Snyder (46) im gleichen Jahr fest. Fallende Naloxonaffinität für folgende Hirnstrukturen wurde festgestellt:

- Striatum
- Gesamthirn
- Mittelhirn
- Cortex
- Stammhirn
- Kleinhirn
- Erythrocyten
- Rattenleber.

Innerhalb der Zellbausteine kam die bei weitem größte Affinität den Mitochondrien zu. Auf der Grundlage der Befunde wurde die Existenz von Rezeptoren für opiatartige Substanzen postuliert, die spezifisch im Nervensystem vorkommen.

Für die analgetische Wirkung von Opiaten erschien die Bindung an Zellen des spinothalamischen Systems ursächlich.

1975 fand Terenius (61) im Liquor cerebrospinalis einen morphinartigen Liganden für Opiatrezeptoren. Hughes und Mitarbeiter (25) identifizierten in Schweinehypophysen zwei einander ähnliche Pentapeptide mit starker opiatagonistischer Wirkung. Die Aminosäuresequenzen der zwei "Enkephaline" lauten:

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH (Methionin-Enkephalin)

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH (Leucin-Enkephalin)

1976 isolierten Bradbury, Smyth und Snell (8) Methionin-Enkephalin als Fragment aus den Aminosäurepositionen 61 - 65 des Lipotropin der Schweinehypophyse.

1976 - 1978 konnte Yaksh (69, 70, 71) nach intrathekalen Gabe (i.t.-Gabe) von C-14 beladenem Morphin bei Ratten auf spinalem Niveau eine langdauernde, hochwirksame Analgesie erzeugen, die mit der Unterdrückung spinaler Fluchtreflexe verbunden war. Die bekannte antagonistische Wirkung von Naloxon bestand auch auf spinaler Ebene.

1979 erfolgten die ersten rückenmarksnahen Opiatanalgesien am Menschen. Wang, Nauss und Thomas (66) verabreichten mit guter, langanhaltender Analgesie 0,5 - 1 mg Morphin i.t. bei acht Malignom-Patienten. Die ersten periduralen Gaben von je 2 mg Morphin an zehn Patienten nahmen Behar und Mitarbeiter (5) vor.

2.2. Enkephaline und Opiate

Mit den Enkephalinen waren erstmals körpereigene, analgetisch wirksame Substanzen gefunden worden. Als wirksame Molekülgruppe konnte bei Enkephalinen und Opiaten eine ähnlich auftretende, stereospezifische Moleülkonfiguration

erkannt werden. Die klinische Anwendung synthetisch hergestellten Enkephalins bewährte sich wegen kurzer, unsicherer Analgesie nicht (8, 15, 25, 57, 58).

2.3. Neuroanatomische Grundlagen

Die graue Substanz des Rückenmarks ist symmetrisch in 10 Laminae unterteilt.

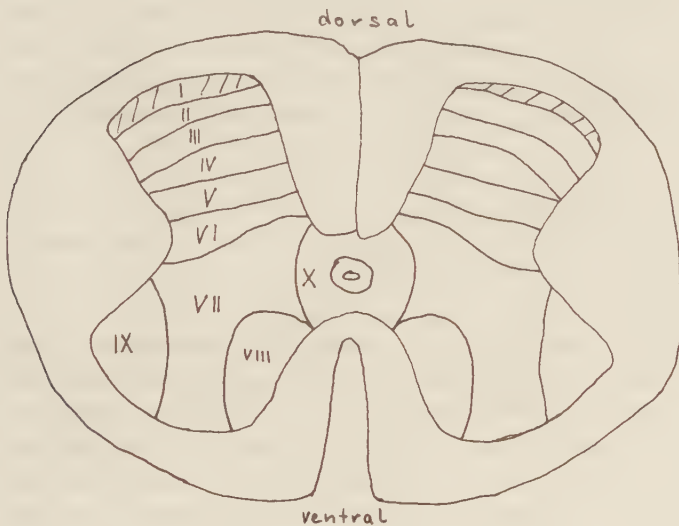


Abbildung 1 ///// Substantia gelatinosa

Neurone der Lamine I, IV, V, VI enthalten überwiegend Ursprungsneurone für aufsteigende, sensorische Systeme. Die Substantia gelatinosa enthält ein inhibitorisches Interneuronensystem. Die Axone dieser Interneurone verlassen das Rückenmarksegment nicht. Sie gehen synaptische Verbindungen mit den Dendriten der Zellen aus den Lamine II, IV, V (spinothalamisches System) ein. Zugleich gibt es andere Interneuronverbindungen zu den beiden Vorderhörnern des Rückenmarksegmentes, die zum Mechanismus der Fluchtreflexe (z.B. schmerzbedingte Schonhaltungen) beitragen (siehe Abb. 2).

Bei biochemischen Untersuchungen fanden sich in der Substantia gelatinosa hohe Konzentrationen des Neurotransmitters "Substanz P", dessen Ausschüttung durch Enkephaline gehemmt wird. Enkephaline und Opiatrezeptoren wurden in der Substantia gelatinosa konzentriert nachgewiesen (79, 30).

2.4. Neurophysiologische Grundlagen

Periphere Schmerzimpulse laufen über nozizeptive Fasern zu den Hinterhörnern des Rückenmarks. Im einzelnen handelt es sich um myelinisierte $A\alpha, \beta$ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern. Die zugehörigen Neurone sind in Lamina II des Rückenmarks. Dort erfolgt synaptisch die Umschaltung

1. segmental-spinal auf motorische Afferenzen;
2. auf Neurone des spino-thalamischen schmerzleitenden Systems.

Die Umschaltungen auf spinaler Ebene werden durch den Neurotransmitter Substanz P bewirkt. Dessen Freisetzung wird durch Enkephalin - von Interneuronen ausgeschüttet - gehemmt. Es bindet sich stereospezifisch an Rezeptoren der primär afferenten Nervenzelle. Die Entladungstätigkeit dieser Neurone vermindert sich. Die exogen zugeführten Opiate haben im Rückenmark die gleiche Wirkung. Der Opiatantagonist Naloxon hemmt wiederum die Enkephalin- bzw. Opiatagonistenwirkung.

Bei elektrophysiologischen Untersuchungen an einzelnen Nervenzellen wurden die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) nach A- und C-Faseraktivierung gemessen. Die Anstiegssteilheit der EPSP nach C-Faseraktivierung ist wesentlich geringer als nach A-Faseraktivierung. Die Aufsummierung synaptischer Potentiale nach C-Faseraktivierung wird daher durch Opiate besonders stark unterdrückt.

A-Faseraktivierung oder eine forcierte Summation von C-Faseraktivität durch einen plötzlichen heftigen Schmerzreiz führt zu überschwelliger, d.h. zum Thalamus fortgeleiteter Erregung.

In Abbildung 2 wird der Wirkmechanismus grafisch dargestellt und auf Angriffspunkte anderer Anästhesie- und Analgesieverfahren hingewiesen (20).

Schema der rückenmarksnahen Opiatanalgesie

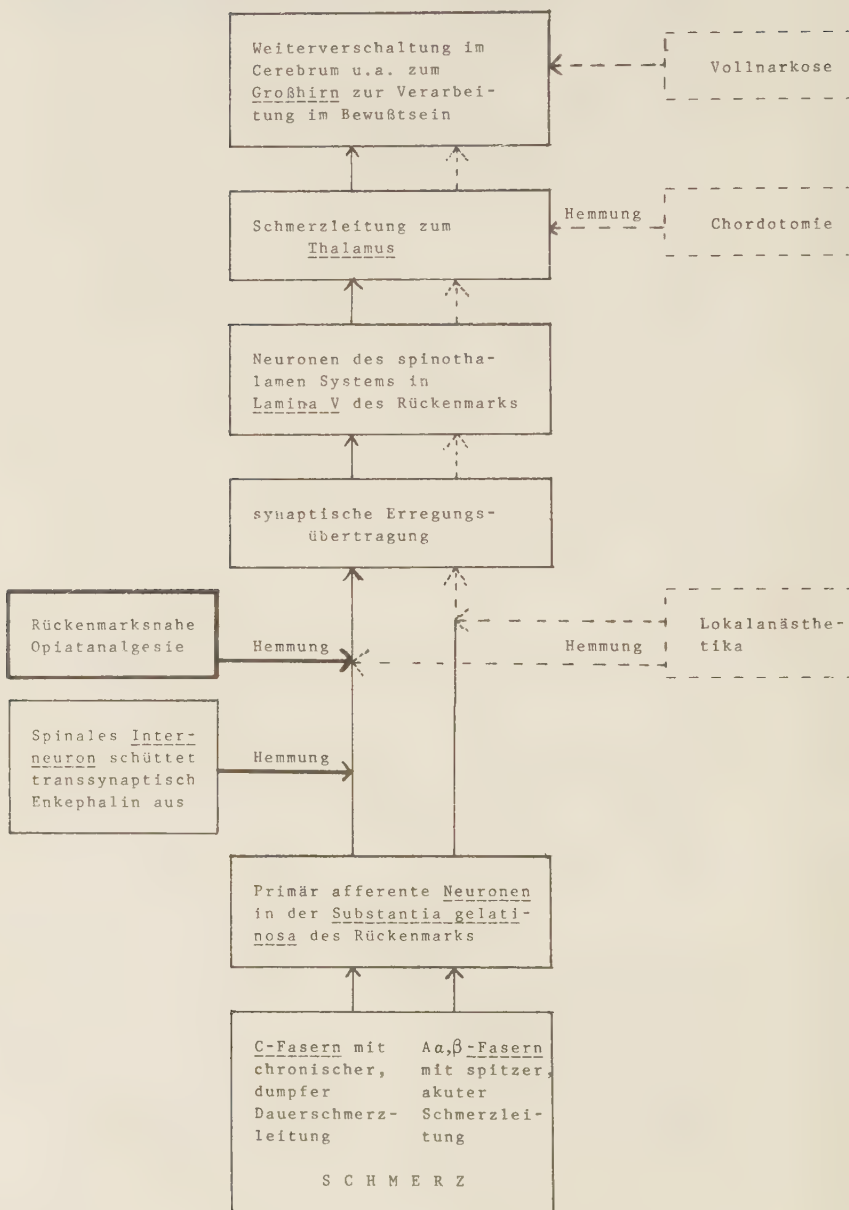


Abbildung 2

Korrespondierend werden nach rückenmarksnaher Opiatanalgesie kurze, phasische Schmerzreize, wie Manipulationen mit Operationsinstrumenten, schmerzhaft wahrgenommen. Anhaltende, tonische Schmerzen, wie z.B. Wund- oder Fraktur-schmerzen, bleiben unerschwellig. Die bewirkte Analgesie bedeutet eine Unterdrückung von Dauerschmerzen ohne Anästhesie gegen andere sensible sowie akut schmerzhaft Reize. Die Willkürmotorik wird durch rückenmarksnah Opiate nicht beeinträchtigt. (30, 56, 58, 64, 69, 79).

2.5. Stoffaustausch zwischen Peridural- und Intrathekalraum

Untersuchungen (56, 64) zeigten, daß peridural verabreichte Medikamente in höherer Konzentration im Liquorraum als im peripheren Blut zu finden sind. Die Blutkonzentration fällt wesentlich rascher als die Liquorkonzentration wieder ab (43).

Die Wirkstoffpassage nach subarachnoidal wird durch höheres Volumen, Konzentration und Druck der eingespritzten Substanz begünstigt. Größeres peridurales Fassungsvermögen, höhere vaskuläre Resorption und dickere Dura verschlechtern die Passage nach intrathekal. Bei periduraler Applikation ist gegenüber i.v.-Applikation gleicher Wirkstoffmengen mit einer 30 - 100fach höheren Wirkstoffaufnahme in den Liquor zu rechnen (10, 43, 64).

Angriffsorte peridural applizierter Medikamente sind:

1. nach Durchtritt durch das Foramen intervertebrale der paravertebralen Plexus und der Seitenstrang;
2. nach Diffusion in den Liquor cerebrospinalis die Nervenwurzeln und das Rückenmark.
3. das Gehirn. Da der Periduralraum nach kranial am Foramen occipitale magnum endet, können nur nach intrathekal gelangte Medikamente eine zentrale Wirkung

auslösen. Nur geringe Wirkstoffmengen steigen bis zum 4. Ventrikel auf und verursachen seltene, aber schwere Nebenwirkungen. So ist vor allem die spät einsetzende Atemdepression nach periduraler Morphingabe zu erklären.

Bei licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen fand sich die Dura nach caudal zu dünner. Am dünnsten ist sie an den Wurzeltaschen. Dort penetrieren Zotten von subarachnoidal her, die im Periduralraum - zum Teil auch in periduralen Cefäßen - enden. Durch ihr Lumen können sogar kleine Erythrozyten passieren, sodaß Medikamente wahrscheinlich auf diesem Weg die Dura passieren können.

Unter der Pia mater waren ein supialer Spalt und ein "Subperineuralraum", die miteinander in Verbindung stehen, zu sehen. Diese Schichten umhüllen die sensiblen Hinterwurzeln vom Ganglion bis in die Substantia gelatinosa hinein (56).

2.6. Opiate und Antagonisierung

Der Opiatantagonist Naloxon ist Antidot für analgetische, Neben- und toxische Wirkungen von Opiatagonisten wie Morphin. Auch auf spinaler Ebene besteht antagonistische Wirkung (40, 69). Andererseits kann eine nach spinaler Opiat-analgesie aufgetretene zentrale Atemdepression durch - unter Umständen wiederholte - i.v.-Gaben von Naloxon gut beherrscht werden. Eine nachweisbare Herabsetzung oder Verkürzung der Analgesie auf spinaler Ebene wird aus unbekannten Gründen nicht bewirkt (15, 17, 70, 72).

3. KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT RÜCKENMARKSNAHER OPIATANALGESIE

3.1. Indikationen und Behandlungsergebnisse

Fast alle zur systemischen Anwendung verfügbaren Opiate wurden schon im Rahmen der rückenmarksnahen Opiatanalgesie erprobt (10, 13, 45, 54). Das körpereigene Enkephalin war wegen übermäßiger, besonders psychotroper Nebenwirkungen bei kurzer und unsicherer Analgesie zur therapeutischen Anwendung ungeeignet (15). Im übrigen unterschieden sich die Effekte verschiedener Substanzen vor allem quantitativ. Die Applikation der körpereigen vorkommenden β -Endorphine bewährte sich wegen erheblicher dysphorischer Nebenwirkungen bei geringer Analgesie nicht (44). Am häufigsten werden Morphin und neuerdings Buprenorphin (Temgesic^R) verwendet. Über die klinischen Erfahrungen soll am Beispiel des Morphin berichtet werden.

Es entsteht nach rückenmarksnaher Gabe eine - im Vergleich zu systemischen Anwendung - vielfach längere Analgesie, die segmental-caudal betont ist. Kopf und Hals sind ausgespart, in diesem Bereich besteht keine Analgesie. Die Schmerzunterdrückung während operativer Eingriffe ist unzureichend und erfordert weiterhin herkömmliche Anästhesieverfahren, die spitz, scharf und epikritisch wahrgenommene Schmerzen unterdrücken (59). Bei gleichzeitig bestehender periduraler Opiatanalgesie kann der Opiat- und Lokalanästhetikaverbrauch im Rahmen herkömmlicher Anästhesieverfahren reduziert werden (18, 31, 37).

Eine ausgezeichnete Analgesie durch alleinige peridurale Morphingabe ist in der postoperativen Phase nach abdominalen oder orthopädischen Eingriffen sowie bei präfinalen Schmerzzuständen von Karzinom-Patienten durch die Unterdrückung diffuser, chronischer Schmerzen mit protopathischer Leidenskomponente zu erzielen.

Andere Wahrnehmungen durch Nadelstiche und Temperaturreize werden nicht beeinträchtigt (78). Eine Wirkung auf Motorik und Sympatikus wurde nicht beobachtet. Der Patient kann unter POA voll mobilisiert werden. Plasmaspiegel nach periduraler Morphingabe fallen nach initialem Anstieg rasch wieder ab, sind also für die stark verlängerte Analgesiedauer nicht ursächlich.

Die beschriebenen Wirkungen sind bereits in einer periduralen Dosierung von 2 - 4 mg Morphin zu erzielen. Die intrathekale Opiatgabe ist der periduralen hinsichtlich niedrigstmöglicher Dosierung, besserer und längerer Analgesie etwas überlegen. Wegen der im Vergleich zur POA wesentlich häufigeren späten zentralen Atemdepression für die gesamte Dauer der Therapie bedarf sie intensivmedizinischer Überwachung (17).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in der Literatur angeführten Indikationen zur POA (5, 11, 24, 26, 31, 39, 75, 76, 78). Keine Indikationen zur alleinigen POA sind intraoperative Schmerzen und Geburtsschmerzen.

Tabelle 1: Indikationen zur POA

o	Postoperative Schmerzzustände nach
-	thorakalen
-	abdominellen
-	orthopädischen
-	Extremitäten-Eingriffen
o	Schmerzbedingte Hemmung der Atmung: Vermeidung von Intubation und zur Pneumonieprophylaxe, z.B. bei
-	Rippenserienfrakturen
-	Herpes zoster
o	Malignomschmerzen, die anders (kausal, Bestrahlung, Chordotomie) nicht behandelbar sind.
o	Amputationsstumpf-Schmerz
o	Lumbalgien und Ischialgien

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über Erfahrungen verschiedener Autoren mit der rückenmarksnahen Opiatanalgesie. "Latenz" ist die Zeitspanne zwischen Verabreichung einer rückenmarksnahen Morphinanalgesie und dem Einsetzen der Schmerzlinderung. Unter "Dauer" wird die Zeitspanne verstanden, bis wiederkehrende Schmerzen erneute analgetische Medikation erforderlich machen.

Tabelle 2: Ergebnisse verschiedener Autoren

Autor	spinal/ peridural	Fall- zahl	Dosis in mg	Latenz in Min.	Dauer in Std.
Eapat (4)	peridural	17	2	1,25 - 5	20 - 360
Behar (5)	peridural	10	2	2 - 3	6 - 24
Bromage (9)	peridural	67	5	$36 \pm 6^{1)2)}$	$16,4 \pm 7^{1)2)}$
Chayen (11)	peridural	62	2	6	4 - 44
Kiss (31)	peridural	22	3	$-^{3)}$	24
Müller (39)	peridural	25	5	$10^{4)}$	17,5 - 22
Piepenbrock (48)	peridural	150	$3,04 \pm 0,68^{1)}$	2 - 5	$12,9 \pm 10,4^{1)}$
Zenz (75)	peridural	40	$4,59 \pm 3,04^{1)}$	K.A.	$13 \pm 1^{1)}$
Zenz (78)	peridural	56	2 - 3	2 - 5	14
Gebert/Sarubin (17)	peridural	38	1 - 4	K.A.	15,7
Gebert/Sarubin (17)	spinal	30	1 - 4	$20 \pm 6,9$	14 - 48
Wang (66)	spinal	$8^{5)}$	0,5 - 1	$15^{6)}$	4 - 48

1) Arithmetisches Mittel mit Standardabweichung.

2) Vergleichsgruppe mit "wirksamer" i.v.-Gabe von Morphin:

Latenz: 3 - 10 Min.;

Dauer: $3,1 \pm 1,6$ Std.

3) Therapiebeginn während Narkose oder Lumbalanästhesie

4) 1. Prüfung nach 10 Min.: Schmerzreduktion $42\% \pm 21\%$

5) Jeder der acht Patienten erhielt im Doppelblindverfahren einmal die angegebene spinale Medikation und vorher oder nachher eine i.v. Therapie mit 5 - 10 mg Morphin, vier- bis sechsstündlich. Bei der i.v.-Therapie trat in einem Fall eine sechsstündige geringe Schmerzlinderung auf; die anderen sieben Patienten gaben keine Schmerzlinderung an.

6) 1. Prüfung nach 15 Min.

K.A.: keine Angaben

Sämtliche Nebenwirkungen sind Ausdruck einer Störung der Tätigkeit des autonomen Nervensystems durch Vaguserregung sowie zentraler Wirkungen. Im einzelnen wurden folgende Nebenwirkungen nach rückenmarksnaher Morphingabe bekannt (10, 11, 17, 19, 31, 47, 48, 49, 50, 60, 62, 67, 75, 76):

- o Atemdepression
- o Miktionsstörung
- o Pruritus¹⁾
- o Nausea
- o Übelkeit
- o Erbrechen
- o Obstipation
- o Miosis
- o Ejakulationsstörungen
- o Transpiration

Die gefürchtete Komplikation rückenmarksnaher Opiatanalgesie ist die zentrale Atemdepression. Im Gegensatz zur systemischen Anwendung von Opiaten tritt sie erst 3 - 10 Stunden nach Applikation auf, weil der Wirkstofftransport von lumbal bis in die dem 4. Ventrikel nahen Regionen des zentralen Atemantriebs so lange dauert (10, 55). Nach Naloxon i.v. setzt die normale Atemtätigkeit rasch wieder ein. Wegen der kürzeren Halbwertszeit von Naloxon gegenüber Morphin sind manchmal wiederholte Gaben notwendig.

Nach spinaler Applikation ist diese Nebenwirkung wesentlich häufiger als nach POA, bei der sie vor allem bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand auftritt. Bei anderen Opiaten - z.B. Buprenorphin (52) - tritt Atemdepression nach POA seltener auf. Mundocclusionsdruck und CO_2 -Antwort weisen nach periduraler Morphingabe meßtechnisch stets pathologische Veränderungen auf, die aber wesentlich geringer sind als nach systemischer Applikation (48, 60).

1) Bei Verwendung von konservierungsmittelfreien Wirkstofflösungen sehr selten (74).

Ein Untersucher beschrieb nach durchschnittlich fünftägiger, wiederholter periduraler Morphingabe Nachlassen der Analgesie. Nach einmaliger periduraler Lidocaingabe waren erneut fünf Tage lang wirksame peridurale Morphinanalgesien möglich (11). Ein anderer Untersucher (16) beobachtete bei malignombedingten Schmerzzuständen bei guter Analgesie keinerlei Toleranzentwicklung. Die Hemmung der Vasomotorik nach periduraler Morphingabe ist gering und ohne klinische Bedeutung (14).

RÜCKENMARKSNAHE MEDIKAMENTENAPPLIKATION ZUR KONSERVATIVEN ISCHIASTHERAPIE

Die überwiegende Zahl von Ischialgiebeschwerden ist durch die klassischen Prinzipien der konservativen Therapie ausreichend zu behandeln. Dies sind:

1. Ruhigstellung des Patienten, evtl. Stufenbett;
2. physikalische Behandlungsmaßnahmen wie Extensionen;
3. krankengymnastische Übungen;
4. antiphlogistische Therapie per os, rektal oder i.m.

Die Einspritzung von Medikamenten in den Peridural- oder Intrathekalraum sollte besonders heftigen Schmerzsyndromen oder therapieresistenten Fällen vorbehalten bleiben. Gründe dafür sind:

1. Vermeidung eines postpunktionellen Syndroms nach versehentlicher oder beabsichtigter Punktion des Subarachnoidalraumes;
2. schmerzhafte Punktion bei stark verspanntem Patienten oder ungeübtem Behandler;
3. seltene, aber folgenschweren Komplikationsmöglichkeiten Meningitis oder periduraler Abszeß.

Vor der therapeutischen Periduralanalgesie sind Caudasyndrom, "Wurzeltod" und Lumbago auszuschließen.

Beim Caudasyndrom liegt eine Unterbrechung der Reizleitung der sensiblen und motorischen Radices, die in der betroffenen Etage und caudal davon den Spinalkanal verlassen, vor. Es bestehen Blasen- und Mastdarmlähmungen, beim Vollbild doppelseitige Plegien, Reithosenanästhesie und Areflexie der betroffenen Segmente. Beim Wurzeltod ist eine monoradikuläre Symptomatik, besonders mit hochgradigen Paresen und zum Teil abklingendem Schmerzsyndrom, zu beobachten. In diesen Fällen ist nach neuroradiologischer Verifizierung der Kompressionsursache dringliche, neurochirurgische Intervention geboten. Bei der Lumbago liegt keine

Irritation spinaler Nervenwurzeln vor. Ursächlich sind vor allem Dehnung des Ligamentum longitudinale posterior durch mediale Bandscheibenprotrusionen, paravertebrale Muskelverspannungen und Schmerzen, die von den Zwischenwirbelgelenken ausgehen. Physikalische Maßnahmen wie Wärme, Extensionen, Massagen und oral verabfolgte Analgetika sind hier ausreichend.

Bei therapieresistenten Fällen ohne deutliche Paresen sollte neuroradiologisch eine zweifelsfreie Operationsindikation ausgeschlossen werden, um dann einen zwei- bis vierwöchigen Therapieversuch mit periduraler Medikamententherapie zu beginnen.

An lokalen Einspritzungsverfahren wurden beschrieben:

1. Paravertebrale Injektionen mit Lokalanästhetika (1)
Hierbei sind hohe Volumina erforderlich, eine Grenzstrangblockade mit Blutdruckabfall ist häufig.
2. Injektionen durch den Sakralkanal (68)
Sie entfalten die maximale Wirksamkeit in den tieferen sakralen Segmenten, die nicht von Bandscheibenvorfällen betroffen sind. Miktionsstörungen sind häufig. Erhöhte Infektionsgefahr besteht wegen Einstichs in die Haut in der Rima ani.
3. Intrathekale, oft auch "spinal" genannte Injektionen (3, 43)
Besonders gute Therapieerfolge sind nach Dexamethasongabe bekannt. Für Lokalanästhetika ist die Methode wegen unerwünschter Lumbalanästhesie mit möglichem Aufsteigen nach thorakal und cerebrally eher ungeeignet. Das postpunktionell häufige Liquorunterdruck-Syndrom ist mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Meningismus eine erheblich beeinträchtigende Nebenwirkung.

4. Peridurale Injektionen (28, 63)

Die Nebenwirkungen der intrathekalen Injektion werden vermieden oder reduziert. Die diffizile Punktionstechnik muß erst erlernt werden. Geringere Dosierung bei längerer Wirksamkeit gegenüber systemischer Gabe sind erwiesen.

Folgende Medikamente werden zur periduralen Ischiastherapie verwendet:

1. Lokalanästhetika (12)
2. Corticoide (3, 21, 28, 32, 34, 43, 63)
3. Adjuvantien, z.B. Vasokonstriktiva, die eine langsamere Wirkstoffresorption aus dem Periduralraum bewirken sollen
4. Opiate

Zur Applikation in den Subarachnoidalraum und den Periduralraum dürfen nur konservierungsmittelfreie Zubereitungen verwendet werden. Konservierungsmittel führen zu quälendem Pruritus, der dann kausal-therapeutisch nicht behandelt werden kann und nach ein bis zwei Tagen spontan abklingt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zuweisung zum Untersuchungskollektiv

Ausgewählt wurden im Untersuchungszeitraum (16.4.1982 bis 14.10.1982) alle Männer und Frauen, die in Behandlung der Neurochirurgischen Klinik am Städtischen Klinikum Nürnberg gelangten und folgende Kriterien erfüllten:

1. Ischialgiesyndrom ohne dringliche oder absolute Operationsindikation
2. Einverständnis der Patienten nach Aufklärung über die Untersuchung.
3. Lasègue'sches Zeichen im Bein mit den hauptsächlichen Schmerzen vor Behandlungsbeginn zwischen 0° und 70°. (Diese Beschränkung erfolgte, um mögliche Verbesserungen auf - im günstigsten Fall - 90° feststellen zu können.)
4. Kein operativer Eingriff am Spinalkanal in der Anamnese (Wegen der narbigen Veränderungen ist in diesen Fällen die Periduralpunktion erschwert, versehentliche Lumbalpunktion ist häufiger, veränderte Verteilung der eingespritzten Medikamente ist anzunehmen.)
5. Stationäre Behandlung (wegen ständiger Verfügbarkeit für die umfangreichen Erhebungen)
6. Keine Periduralanästhesie in den letzten sechs Monaten vor Behandlungsbeginn
7. Alter unter 70 Jahre (wegen des veränderten Metabolismus und der anatomischen Veränderungen des Periduralraumes älterer Patienten)

Diese Kriterien engten das Untersuchungskollektiv auf 65 Fälle ein. Es sollte jedoch die Homogenität des Untersuchungskollektivs gewährleistet sein, um bei der relativ niedrigen Gesamtzahl zu stichhaltigen Aussagen zu gelangen.

5.2. Planung und Durchführung

Es wurden zwei Gruppen gebildet:

1. "Tramal"

Peridural verabreicht wurden 20 mg Tramadol (Tramal^R) in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung

2. "Standard"

Peridural verabreicht wurden in einer 10 ml-Spritze:
Butanilcain 45 mg in 4,5 ml Volumen (Hostacain 1%ig)

Prednisolon 20 mg in 0,5 ml Volumen (Urbason Kristallsuspension^R)

Procain/Coffein 71 mg in 5 ml Volumen (Impletol^R)

Gleichzeitig wurde, falls der Patient kein Hypertoniker war, Cafedrin 200 mg/Theodrenalin 10 mg in 2 ml Ampullen (Akrinor^R) i.m. gegeben.

Eine Patientengruppe zu bilden, die eine wirkstofffreie Lösung als "Placebo" in den Periduralraum erhielt, erschien ethisch nicht vertretbar.

Eine offene Vergleichsuntersuchung war notwendig, weil äußere Zeichen dem Untersucher und teilweise auch dem Patienten die Gruppenzugehörigkeit anzeigen:

1. Trübung der Lösung mit Urbason Kristallsuspension^R

2. Parästhesien nach Hostacaingabe

3. Unterschiedliche Lagerung (Die Gefahr eines Aufsteigens des Lokalanästhetikums sollte durch Hochlagerung des Oberkörpers um 40° reduziert werden. Bei der "Tramal"-Gruppe wurden die Patienten flach gelagert, um das paravertebrale Escape zu reduzieren und den Wirkstofftransport an die Hinterhörner des Rückenmarks zu begünstigen.)
4. Zusätzliche Gabe von Akrinor^R in der "Standard"-Gruppe

Die Zuweisung zu den Gruppen erfolgte unmittelbar vor der ersten Anwendung mit Hilfe verschlossener Kuverts, die eine entsprechende Anweisung enthielten. Die Reihenfolge der Öffnung war durch Numerierung von 1 - 66 festgelegt. Diese Kuverts und die auf Zufallszahlen basierenden Zuweisungen waren im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg vorbereitet worden.

Verschiedene Parameter wurden vor der Punktion sowie zu mehreren Zeitpunkten bis zwei Tage danach erhoben. Lasègue-Veränderungen dienten als objektives Maß für den Therapieverlauf. Schmerzangaben und Analgetikabedarf zeigten die subjektive Entwicklung an. Die Nebenwirkungen wurden mittels Blutdruckmessungen und Befragung der Patienten ermittelt. Die übrigen Parameter waren als Hilfsparameter für die Berechnungen oder zur Überprüfung der Vergleichbarkeit nötig. Genauere Erläuterungen werden unter den Punkten 5.4. bis 5.6. gemacht.

Nach drei bis vier Tagen wurde die Prozedur bei den gleichen Patienten unter Beibehaltung der Gruppenzuweisung einmalig wiederholt. Wegen der Infektionsgefahr und der aufwendigen Pflege wurde trotz in der Literatur berichteter guter Erfahrungen mit lang liegenden Periduralkathetern (77) die single shot Applikation bevorzugt (33).

5.3.1. Tramadol

Es wurden 20 mg Wirkstoff in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Es kamen konservierungsmittelfreie Abfüllungen des Wirkstoffes in Ampullen der Firma Grüenthal unter dem Spezialitätennamen Tramal^R sowie ebenfalls konservierungsmittelfreie Ampullen mit physiologischer Kochsalzlösung aus der Krankenhausapotheke zur Anwendung.

Bei Tramadol handelt es sich um einen reinen Opiatagonisten. Im Doppelblindversuch ergibt sich eine signifikante Analgesie nach systemischer Gabe (2, 35, 53). Der pH-Wert der Lösung beträgt nach Herstellerangaben 6,0 bis 6,6 und liegt damit in einem gut liquorverträglichen Bereich (7). Toleranzentwicklungen treten nicht ein. Im Tierversuch sind leichte bis mäßige Entzugssymptome nach andauernder hochdosierter systemischer Applikation zu beobachten (33, 42, 73). Euphorie, Dysphorie oder objektivierbare Leistungsbeeinträchtigungen finden sich nicht (23, 41). Das Vergiftungsbild bei sehr hoher Dosierung ist im Tierversuch durch Herabsetzung der Spontanaktivität, Ataxie, Salivation, Erbrechen, Mydriasis, Exophthalmus, Tremor, Krämpfe und Dyspnoe gekennzeichnet. Die LD₅₀ liegt je nach Tierspezies bei 45 - 850 mg/kg Körpergewicht. Mutagene Wirkungen sind nicht bekannt (36).

Beim Menschen wird Tramadol nach den Ergebnissen einer Untersuchung langsamer als bei Versuchstieren eliminiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 90% renal, zu 10% über die Faeces. Ein Metabolit ist biologisch und analgetisch wirksamer als die Ausgangssubstanz. Eine klinische Wirksamkeit des Metaboliten nach Tramadolgabe wird jedoch verneint, da er nur in geringer Menge gebildet wird (38).

Für diese Untersuchung wurde Tramadol ausgewählt, da nach systemischer Gabe in therapeutischer Dosierung keine zentrale Atemdepression oder Beeinflussung des cardiopulmonalen Systems beobachtet worden ist (65).

5.3.2. Hostacain

Hostacain ist ein Lokalanästhetikum. Verwendet wurden je Anwendung 4,5 ml einer 1%igen, konservierungsmittelfreien Lösung aus steriler Abfüllung der Krankenhausapotheke in Ampullen. In der genannten Dosierung kommt es nach periduraler Gabe in der Regel zu einem Wärmegefühl in den Beinen und im Unterleib, sowie zu von den Patienten als "Pelzigkeit" beschriebenen Parästhesien. Gleichzeitig tritt eine Analgesie ein. Auch nach Abklingen der Parästhesien bleibt in der Regel ein niedrigeres Schmerzniveau als vor der Applikation. Bei der von mir gewählten niedrigen Dosierung ist eine Anästhesie der Beine unbeabsichtigt, kommt jedoch gelegentlich vor. Wahrscheinlich ist eine unbemerkte epidural Injektion ursächlich. Häufigste Nebenwirkungen sind Kollabieren des Patienten infolge Blutdruckabfalls und Aufsteigen der Parästhesien bzw. Anästhesie bis in thorakale, gelegentlich auch cervikale Rückenmarkssegmente. Die motorischen Ausfälle sind überwiegend gering, der Patient kann jedoch nicht vor Abklingen der Parästhesien mobilisiert werden. Blutdruckabfall, Hautrötung und Schweißausbrüche werden nach paravertebralem Escape durch Sympathikusblockade im lumbalen Grenzstrang verursacht. Bei Aufsteigen in die Segmente TH 1 - 4 werden die Nervi accelerantes und somit die kardialen Kompensationsmechanismen, sowie die Vasokonstriktoren des Splanchnicusgebietes paralytisiert. Die Behandlung dieser Nebenwirkungen besteht in Beinhochlagerung und i.v.-Gabe eines Sympathomimetikums (6). Die Bereitschaft zu Intubation und intensivmedizinischer Betreuung ist bei Lokalanästhetikagabe in den Spinalkanal erforderlich.

Therapeutische Periduralanästhesien bei Ischialgien werden teils als Monomedikation, teils in Kombination mit Corticoiden

vorgenommen. Regelmäßig wurde ein guter therapeutischer Effekt für die vorliegende Indikation beobachtet. Anders als bei der periduralen Lokalanästhetikagabe für operative Eingriffe überdauerte der therapeutische Effekt die pharmakologische Wirkdauer erheblich. (29, 34, 68).

Als therapeutisches Prinzip wird Analgesie und Durchbrechung des circulus vitiosus aus Nervenwurzelreizung, skoliotischer Fehlhaltung der Wirbelsäule, Muskelverspannungen und daraus resultierender Zunahme der Wurzelreizung angenommen. Durch wiederholte Applikationen im Abstand von einigen Tagen kommt es zu einem allmählichen, oft endgültigen Abklingen des circulus vitiosus. Die peridurale Gabe ist wegen der niedrigeren Dosierung und der Wirkung über mehrere Dermatome der paravertebralen Injektion vorzuziehen.

5.3.3. Prednisolon

Verwendet wurde der Wirkstoff Methylprednisolon-21-acetat, Spezialitätenname Urbason^R. Die konservierungsmittelfreie Kristallsuspension befindet sich in 0,5 ml-Ampullen mit 20 mg Wirkstoff. Prednisolon ist ein Glukokortikoid. Die Cushingschwelle bei täglicher Dauermedikation ist 6 mg/die. Bei ein- bis zweimal wöchentlicher Gabe obengenannter Dosis und maximal vierwöchiger Therapie wurden an der untersuchenden Klinik keine Cortisonnebenwirkungen beobachtet. In der wissenschaftlichen Literatur wurde ebenfalls über das Ausbleiben systemischer Effekte nach periduraler und subarachnoidaler Gabe vergleichbarer Kortikoidmengen berichtet. Prednisolon wird auch von anderen Untersuchern wegen der geringeren mineralocorticoiden Wirkung bevorzugt. In klinisch-endokrinologischen Untersuchungen kommt es beim Vergleich von i.m.- und i.t.-Applikationen gleicher Kortikoidmengen nur nach i.t.-Gabe zu einer wesentlichen endogenen Kortisoldepression. Gute therapeutische Effekte bei "Diskopathien" und diversen neurologischen Erkrankungen wurden übereinstimmend beschrieben. Meist wird bei Ischialgien eine Kombination mit Lokalanästhetika verab-

reicht. Als therapeutisches Prinzip wird eine abschwellende Wirkung durch Verbesserung der Blutzirkulation und Zellmembraneigenschaften in den entzündeten Nervenwurzeln diskutiert. Dem Patienten eine Punktion des Spinalkanales zuzumuten, rechtfertigt sich durch die gute therapeutische Wirkung bei, im Vergleich zu anderen Applikationsformen, ausbleibenden Nebenwirkungen (3, 12, 27, 28, 43, 63).

5.3.4. Impletol^R

Verwendet wurden 5 ml-Ampullen mit 100 mg Procain-HCl und 71 mg Coffein. Der Handelsname ist Impletol^R. Für Procain gilt das über Hystacain Gesagte. Coffein wirkt vasokonstriktiv und soll die Resorption in den Kreislauf verlangsamen.

5.4. Lasègue

Bei quantitativen Untersuchungen über den analgetischen Effekt von Therapien stellen sich die Probleme der Reproduzierbarkeit und der Verlaufsbeobachtung. Klinisch hat sich beim Ischialgiesyndrom das Lasègue'sche Zeichen bewährt. Das Bein des liegenden Patienten wird gestreckt von der Unterlage gebeugt. Beim Gesunden ist schmerzlos eine Beugung bis 90° und mehr von der Unterlage möglich. Beim Ischiaskranken tritt zuvor eine dehnungsschmerzbedingte Hemmung dieser passiven Bewegung auf. Die Winkelgrade, die das Bein über die Unterlage abgehoben wird, sind reproduzierbar. Eine Zunahme signalisiert eine Reduktion der Wurzelreizung und des Schmerzsyndroms. Zu beachten ist, daß auch der "Wurzeltod" und das Caudasyndrom zu einer Lasègue-"Verbesserung" führen, jedoch eine Zunahme der Nervenwurzelkompression zugrundeliegt.

5.5. Befragung

Die Patienten wurden nach der Stärke des Schmerzes im ischialgiekranken Bein befragt. Als Antwortmöglichkeiten wurden vorgegeben:

- "kein Schmerz"
- "schwacher Schmerz"
- "mittlerer Schmerz"
- "starker Schmerz"

Eine subjektive Differenzierungsfähigkeit in noch mehr Schmerzstufen, wie bei gängigen zehn- oder hundertfach unterteilten Skalen, erschien fraglich. Zur Beurteilung des analgetischen Effektes ist eine solche Differenzierung auch nicht erforderlich. Die Frage, ob zwischen den Skalenstufen eine lineare oder andere Beziehung gilt, ist nicht geklärt.

5.6. Erhebungsbogen

Abbildung 3 zeigt den Erhebungsbogen. Festgestellt bzw. erfragt wurden:

- o 1. oder 2. peridurale Applikation
- o fortlaufende Nummer des behandelten Patienten
- o Geburtsdatum
- o Geschlecht
- o Versuchsgruppe "Tramal" bzw. "Standard"
- o Seite des Ischialgieschmerzes
- o Datum und Uhrzeit der Applikation
- o Gabe von Akrinor^R
- o Lasègue, Schmerzen und Nebenwirkungen zu folgenden Zeitpunkten: unmittelbar vor Applikation, 10 Min. 20 Min., 40 Min., 80 bis 100 Min., 3,5 bis 4,5 Std., 6,5 bis 7,5 Std, 1 Tag, 2 Tage nach Applikation

- o Der Blutdruck unmittelbar vor Applikation und 10 Minuten danach.
- o Die Zahl – nicht die Art – der zusätzlichen systemischen Analgetikagaben.

7. Auswertung

Die Daten aus den Erhebungsbögen wurden zur weiteren Verarbeitung auf Lochkarten übertragen. Die Auszählungen, Statistiken und Berechnungen wurden mit Unterstützung von Frau Dipl.-Stat. Doris Land im Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand: Prof. Dr. L. Horbach) unter Verwendung des Programmpakets SPSS8 durchgeführt (22).

Abbildung 3: Erhebungsbogen

Bei allen Variablen: wenn keine Angabe = 9 bzw. 99

Peridurale Ischiastherapie - ERHEBUNGSBOGEN

Name: _____ Vorn: _____ Lfd.NR: (1-3)

Ort: ¹2.

Geb. (4-9) männl.=1 (10) Tramal=1 (11)
Dat. weibl.=2 HUI* =2

Lasègue (12-15) Schmerz ¹⁾ (16)
Vor der Funktion li re Vor der Funktion

Seite ²⁾ (17) RR vor (18-23)
Haupt- schmerz Funktion sys t. diast.

Datum 1982 (24-27), um (28-31) Uhr

Zeit danach	L A S È G U E		Schmerz	Nebenwirkungen
	li	re		
10 Min	(38 39)	(40 41)	(42)	RR: (32-37)
20 Min	(43 44)	(45 46)	(47)	
40 Min	(48 49)	(50 51)	(52)	
80-100 Min	(53 54)	(55 56)	(57)	
3,5-4,5 h	(58 59)	(60 61)	(62)	
6,5-7,5 h	(63 64)	(65 66)	(67)	
1. Tag	(68 69)	(70 71)	(72)	
2. Tag	(73 74)	(75 76)	(77)	

- | | | |
|--------------------|-------------------------------|---------------|
| 1) Kein Schmerz =0 | 2) Hauptschmerz im re.Bein =1 | Lasègue: |
| Schwacher " =1 | Hauptschmerz im li.Bein =2 | keine Angabe= |
| Mittlerer " =2 | Gleicher Schmerz in bei- | 99 |
| Starker " =3 | den Beinen =3 | |
| Keine Angabe =9 | | |

*) "HUI" bedeutet "Standard"-Gruppe

ERGEBNISSE

1. Alter und Geschlecht

Die Altersverteilungen in den Untersuchungsgruppen sowie bei Männern und Frauen unterscheiden sich voneinander nicht wesentlich. In Tabelle 3 wird dies anhand der Altersmittel- und -extremwerte dargestellt. Die Erfahrung zeigt, daß Frauen bei Eintritt schwerer Ischialgiesynndrome 5 bis 10 Jahre älter sind als Männer. Daran gemessen ist der Unterschied von nur 2,5 Jahren der Altersmittelwerte auffallend. Angesichts eines Gesamtkollektivs von nur 65 Patienten dürfte dies durch zufallsbedingte Effekte hinreichend erklärbar sein.

Tabelle 3: Alter und Geschlecht

	Insgesamt	Männer	Frauen	Untersuchungsgruppe	
				Tramal	Standard
Fallzahl	65	38	27	32	33
durchschnittl. Lebensalter	43,4	42,3	44,8	42,3	44,4
Extremwerte des Lebensalters					
Minimum	26	26	28	27	26
Maximum	69	68	69	56	69

1) Arithmetisches Mittel

Nachfolgende Tabelle 4 gibt eine Übersicht über Alter und Geschlechtsverteilung in den Gruppen.

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen

	Tramal		Standard		Gesamt	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Männer	19	59,4	19	57,6	38	58,5
Frauen	13	40,6	14	42,4	27	41,5

Durchgehend zeichnet sich ein Verhältnis zwischen der Zahl der Männer und Zahl der Frauen von etwa 6 : 4 ab. Auch dies entspricht den klinischen Erfahrungswerten. Bezüglich Alters- und Geschlechtszusammensetzung entsprechen die beiden Gruppen den allgemeinen klinischen Erfahrungswerten über Patienten mit Ischialgiesyndromen.

6.2. Lasègue und Schmerz vor Behandlung

Tabelle 5 zeigt, welche Schmerzen vor der ersten Applikation angegeben wurden.

Tabelle 5: Schmerzen vor Behandlungsbeginn

	Tramal Zahl d. Patienten	Standard Zahl d. Patienten
kein Schmerz	2	2
schwacher Schmerz	4	8
mittlerer Schmerz	20	15
starker Schmerz	6	8

In der Tramalgruppe waren einige Patienten mehr von "mittlerem Schmerz" geplagt als in der Standardgruppe. Entsprechend weniger Tramal-Patienten gaben "schwachen Schmerz" an. Angesichts der Ungenauigkeit von Schmerzangaben erscheint der Unterschied nicht gravierend.

Tabelle 6: Lasègue vor Behandlungsbeginn

	Tramal		Standard	
	Mittelwert des Lasègue	Standard- abweichung	Mittelwert des Lasègue	Standard- abweichung
Lasègue der Hauptschmerzseite vor der 1. Applikation	34,5	13,7	40,2	16,

Im t-Test besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Lasège vor der ersten Applikation.

Die zur Beurteilung therapeutischer Effekte bedeutsamen Parameter Lasège und Schmerz waren bei den Behandlungsgruppen vor Therapiebeginn homogen und vergleichbar.

6.3. Treffsicherheit der Punktion

Für die Treffsicherheit der Punktion, d.h. für die Sicherheit, mit der die injizierten Wirkstoffe an den vorgesehenen Ort verabreicht wurden, kann in der Standardgruppe das Auftreten von Parästhesien herangezogen werden. Die nachfolgende Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Zahl jener Patienten, die zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten über "Pelzigkeitsgefühl", ausgeprägtes Wärmegefühl oder "Schweregefühl" berichteten. Bei beiden Applikationen gab es jeweils einen Patienten, der zu keinem Zeitpunkt Parästhesien angab. Bei allen anderen Patienten der Standardgruppe traten nach beiden Applikationen zu verschiedenen Zeitpunkten und mit unterschiedlicher Dauer Parästhesien auf.

Tabelle 7: Lokalanästhetikabedingte Parästhesien in der Standardgruppe

Zahl der Patienten mit Parästhesien ("Pelzigkeit") in den Beinen (n = 33)																	
Vor 1. n a c h . . .					Vor 2. n a c h . . .												
Appli- 10	20	40	80 -	100	3,5 -	6,5 -	1	2	Appli- 10	20	40	80 -	100	3,5 -	6,5 -	1	2
kation Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	4,5	7,5	Tag	Tagen	kation Min.	Min.	Min.	Min.	Min.	4,5	7,5	Tag	Tagen
					Std.	Std.						Min.	Std.	Std.			
---	29	31	24	7	-	-	-	-	---	32	23	9	-	-	-	-	-

Zahl der Patienten

mit Parästhesien

("Pelzigkeit") in

den Beinen

(n = 33)

Geht man von der Annahme aus, daß nur bei jenen zwei Applikationen, nach denen die Patienten keinerlei Parästhesien verspürten, der Periduralraum verfehlt wurde, so wurden die Wirkstoffe mit einer Sicherheit von 97% (64 von 66 Applikationen) an den vorgesehenen Ort verabreicht. Diese Rate entspricht gängigen Erfahrungen für Periduralpunktionen durch Geübte.

In der Tramalgruppe sind entsprechende Indikatoren nicht verfügbar. Da alle Punktionen vom Autor durchgeführt wurden und die Zuweisung zu den Untersuchungsgruppen zufällig erfolgte, wird vergleichbare Treffsicherheit in beiden Gruppen unterstellt.

.4. Therapieverlauf

Der Therapieverlauf wird anhand der Parameter

- Lasègue
- Schmerz
- zusätzlicher Analgetikabedarf

beurteilt.

Tabelle 8: GESAMTÜBERSICHT über Lasège, Schmerz und Analgetikabedarf

	Vor 1. n a c h									Vor 2. n a c h								
	Appli- 10	20	40	80 -	3,5 -	6,5 -	1	2	Tagen	Appli- 10	20	40	80 -	3,5 -	6,5 -	1	2	Tagen
	Min.	Min.	Min.	100	4,5	7,5	Tag			Min.	Min.	Min.	100	4,5	7,5	Tag		
	Std.	Std.	Std.	Min.	Std.	Std.				Min.	Std.	Std.	Min.	Std.	Std.			
Lasègue*) (arithmetische Mittelwerte)																		
Tramal (n = 32)	34,5	40,4	45,2	44,8	45,2	43,8	49,4	43,1	47,2	40,9	49,2	51,6	53,0	50,9	51,9	50,6	49,8	
Standard (n = 33)	40,2	57,9	62,0	60,2	53,3	48,6	46,3	45,9	46,8	46,7	56,4	59,4	58,2	60,3	54,5	52,9	57,6	
Schmerz**)																		
starker Schmerz																		
mittlerer Schmerz	x o				x	x o	x	x o	x o	x								
schwacher Schmerz																		
kein Schmerz	x o	x o	x	x														
Zahl der Analgetika																		
Tramal (n = 32)	0	0	0	0	0	0	0	8	9	0	0	0	0	0	2	7	11	
Standard																		
(n = 32)***	0	0	0	0	1	0	12	9	9	0	0	0	0	0	2	8	10	

*) in Winkelgraden

**) Modus der Angaben zur Schmerzstärke; o = Tramal (n = 32); x = Standard (n = 33)

****) Eine Patientin der Standardgruppe wurde wegen anamnestisch bekanntem chronischen Analgetikamissbrauch in diese Auswertung nicht miteinbezogen. Allein auf sie entfielen 12 der insgesamt 54 in der Standardgruppe zusätzlich gegebenen Analgetika.

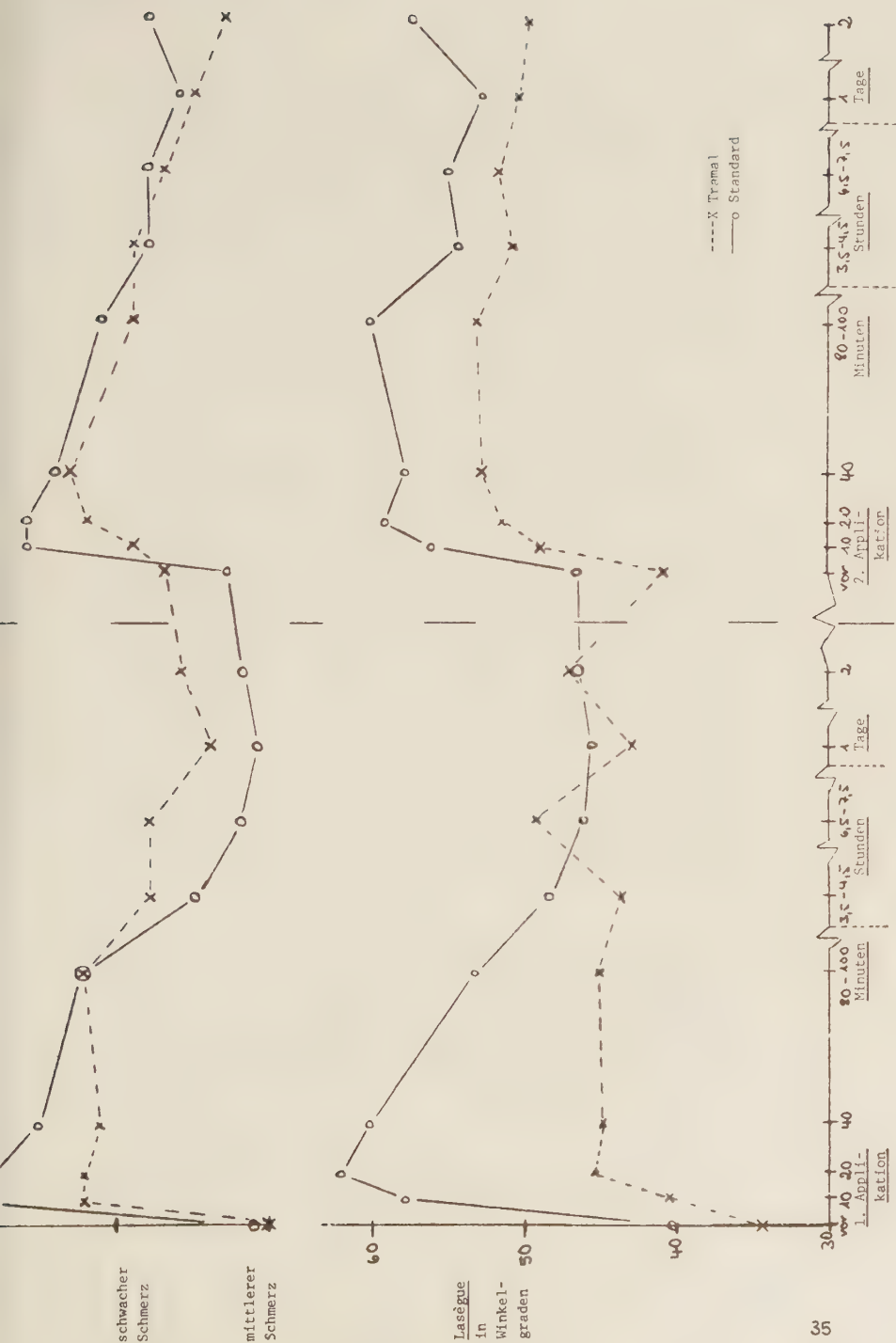


Tabelle 8 gibt einen Gesamtüberblick über die drei Parameter im Verlauf der Therapie. Die Abbildung 4 veranschaulicht den Therapieverlauf bei den Parametern Lasègue und Schmerz. Es werden die arithmetischen Mittelwerte der Lasèguebestimmung des Beines angegeben, das vom Patienten vor Untersuchungsbeginn als "Hauptschmerzseite" bezeichnet worden war. Aus Tabelle A1 im Anhang können die zugehörigen Standardabweichungen entnommen werden.

Für die grafische Darstellung des Schmerzes in Abbildung 4 wurden als semiquantitatives Maß die Medianwerte der Ziffern für die Schmerzgrade "kein Schmerz" (= 0) bis "starker Schmerz" (= 3) verwendet. Median und Modus erscheinen als statistische Parameter den arithmetischen Mittelwerten überlegen, weil es sich bei den zugrundeliegenden Patientenangaben nicht um objektive, stetige Maßzahlen, wie z.B. beim Lasègue'schen Zeichen handelt. Die gleichgerichteten Tendenzen von Median und Modus im gesamten Verlauf sind zudem ein Hinweis darauf, daß beide zur Beschreibung des Schmerzverlaufes geeignete Parameter sind. Die Zahlenwerte können Tabelle A2 im Anhang entnommen werden.

Beide Therapien führen zu anhaltenden Verbesserungen von Lasègue und Schmerz gegenüber den Ausgangswerten. Im einzelnen zeigen die Verläufe von Lasègue- und Schmerzangaben zeigen bezüglich der ersten Applikation

- keinen signifikanten Unterschied zwischen den Ausgangswerten der Gruppen (vgl. Punkt 6.2.)¹⁾;
- 10, 20 und 40 Min. nach der 1. Applikation
 - o signifikant deutlichere Lasèguebesserungen in der Standardgruppe¹⁾.

1) Univariater t-Test; 5% Niveau

- o nicht signifikante, aber deutliche Unterschiede in den Schmerzangaben¹⁾.
- Lasègue und Schmerz bessern sich in der Standardgruppe stärker als in der Tramalgruppe.
- 80 - 100 Min. bis 2 Tage nach der 1. Applikation unterscheiden sich Schmerzangaben¹⁾ und Lasègue²⁾ nicht signifikant und nur geringfügig. Die zunächst deutliche Besserung gegenüber den Ausgangswerten beider Parameter klingt in beiden Gruppen bis auf eine geringe Restbesserung wieder ab.
 - Vor der zweiten Anwendung ist das arithmetische Mittel der Lasèguewerte in beiden Gruppen um ca. 6° gegenüber Behandlungsbeginn gebessert. Die Stärke der Schmerzen ist nach Angaben der Patienten ebenfalls etwas zurückgegangen. Nach der 2. Applikation haben die Schmerz- und Lasègueverläufe³⁾ das gleiche Profil wie nach der 1. Anwendung. Das Niveau der Lasèguewerte liegt gegenüber dem Verlauf nach der 1. Applikation um etwa 6° höher, d.h. besser. Bei den Schmerzangaben ist kein deutlicher Unterschied gegenüber dem Verlauf nach der 1. Applikation zu sehen.

Die Verbesserung der Lasègue-Werte ist in beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten gegenüber den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn auf dem 5%-Niveau signifikant.

Die deutlichsten Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen in einer signifikant stärkeren (wenn auch nur vorübergehenden) Lasègueverbesserung der Standardgruppe nach der 1. Applikation. Der Zusammenhang mit den Anga-

1) χ^2 -Test, 5%-Niveau

2) Univariater t-Test, 5%-Niveau

3) Hotelling's T^2 -Test (Verallgemeinerung des t-Tests auf multivariate Probleme)

ben über Parästhesien und somit den in der Standardgruppe verabreichten Lokalanästhetika ist offensichtlich. Im Verlauf der 2. Applikation ist die Schmerzentwicklung der Standardgruppe beginnend nach 3,5 bis 4,5 Stunden etwas besser als in der Tramalgruppe. Als Erklärungsversuch könnte die antiphlogistische Wirkung des Depotcortikoids angeführt werden. Dem steht entgegen, daß die Unterschiede zur Tramalgruppe so gering sind, daß sie zufallsbedingt sein können.

Ergänzend zu Schmerz und Lasègue wurde der Analgetikabedarf erhoben. Bei den Auswertungen dazu wurde eine Patientin unberücksichtigt gelassen. Allein sie mußte 12 zusätzliche Analgetikagaben während des Untersuchungszeitraums erhalten. Fremdanamnestisch ließ sich ein seit Jahren bestehender Analgetikaabusus nachträglich ermitteln. Diagnostik und spätere operative Exploration ergaben keine Erklärung für die geklagten Beschwerden. Aus diesen Gründen erschien es gerechtfertigt, sie bei Betrachtungen des zusätzlichen Analgetikaverbrauchs unberücksichtigt zu lassen. Einem Gesamtverbrauch von 37 zusätzlichen Analgetika in der Tramalgruppe standen 42 zusätzliche Analgetika in der Standardgruppe gegenüber. Wesentliche Unterschiede können hieraus nicht abgeleitet werden.

Zusammenfassend zeigen die Parameter zur Bestimmung des Therapieerfolges

- eine deutliche, in beiden Gruppen signifikante Verbesserung des Ischialgiesyndroms
- signifikant stärkere Lasègue-Verbesserungen in der Standardgruppe 10, 20 und 40 Minuten nach der 1. Applikation aufgrund der Lokalanästhetika-Wirkung

- keine signifikanten Lasègue-Unterschiede zwischen den Gruppen zu allen anderen Zeitpunkten
- keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des gesamten Schmerzverlaufs
- keine Unterschiede hinsichtlich zusätzlichem Analgetikabedarf.

5. Nebenwirkungen

5.1. Blutdruck

Bedrohliche Nebenwirkung nach periduraler Lokalanästhetikagabe kann ein Blutdruckabfall mit Schweißausbrüchen, Angstgefühlen, eventuell Bewußtlosigkeit und Ateminsuffizienz sein. Auch ohne klinische Manifestation der Nebenwirkungen fallen systolische und diastolische Blutdruckwerte unter Verkleinerung der Blutdruckamplitude. Bei Patienten der Standardgruppe wurde an der Übung der Neurochirurgischen Klinik im Nürnberger Klinikum festgehalten und gleichzeitig mit der Periduralapplikation Cafedrin 200 mg/Theodrenalin 10mg (Akrinor^R-Ampullen) i.m. verabreicht. Die Patienten der Tramadolgruppe erhielten keine blutdrucksteigernden Medikamente. Bei Hypertonikern wurde das Vorgehen individuell bestimmt.

Nur die Blutdruckwerte der "Normotoniker" werden statistisch ausgewertet. Die Definition "Normotoniker" umfaßt Patienten, die vor der jeweiligen Applikation

- systolische Blutdruckwerte unter 160 mm Hg bzw.
- diastolische Blutdruckwerte unter 90 mm Hg hatten.

Bei 6 Patienten der Tramadolgruppe und 2 Patienten der Standardgruppe lagen die Blutdruckwerte vor den beiden Periduralpunktionen jeweils knapp über bzw. unter den genannten Grenzwerten, sodaß kleinere individuelle Schwankungen einmal zur Aufnahme, einmal zum Ausschluß aus den Auswertungen führen.

Tabelle 9: Blutdruck (Arithmetische Mittelwerte in mm Hg)¹⁾

	Vor 1. Appli- kation	10 Min. nach 1. Applikat.	Vor 2. Appli- kation	10 Min. nach 2. Applikat.
Tramadol				
- systolisch	131	114	132	112
- diastolisch	79	73	81	70
Standard				
- systolisch	126	112	130	113
- diastolisch	80	73	78	70

- 1) Die angegebenen Mittelwerte wurden auf der Basis von 26 bzw. 27 Fällen errechnet. Genaues siehe Tabelle A3 (Blutdruck mit Standardabweichung) im Anhang. Die Patienten der Tarmadolgruppe erhielten kein Akrinor, die Patienten der Standardgruppe erhielten Akrinor.

Tabelle 9 zeigt, daß sich die Ausgangswerte der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte in beiden Gruppen vor der 1. und 2. Applikation kaum unterscheiden. In der Tramadolgruppe fielen die arithmetischen Mittel der systolischen Blutdruckwerte um 17 und 20 mm Hg, die diastolischen Blutdruckwerte um 6 und 11 mm Hg. Die arithmetischen Mittel der Standardgruppe fielen um 14 und 17 mm Hg systolisch bzw. 7 und 8 mm Hg diastolisch. Mittels univariatem t-Test wurden die Differenzen von systolischem, diastolischem Wert und Blutdruck-Amplituden vor und nach den Periduralapplikationen geprüft. Alle diese berechneten Parameter zeigten auf dem 5%-Niveau einen signifikanten Druckabfall. Die Blutdruckabfälle in der Tramalgruppe sind

etwas deutlicher als in der Standardgruppe, wobei – anders als in der Standardgruppe – kein Sympathikomimetikum verabreicht wurde.

Von klinischer Bedeutung sind vor allem die extremen Veränderungen der Blutdruckparameter. Tabelle 10 zeigt die extremsten beobachteten Blutdruckveränderungen. In einem Fall (Nr. 66, Tramadol) litt die Patientin – anamnestisch bekannt – an Hypotonie. Vor der 1. Tramadolapplikation war der Blutdruck 120/80 mm Hg. Zwei Minuten danach war die Patientin blaß, unruhig, ängstlich, aber bei Bewußtsein. Blutdruck: 80/50 mm Hg. Ein leichter Trigemineusreiz durch Schnupfern an einem mit verdünnten Salmiakgeist getränkten Tupfer führte zu sekundenschneller Erholung. 10 Minuten nach Applikation betrug der Blutdruck 100/70 mm Hg. In keinem anderen Fall wurden Blutdruckveränderungen klinisch relevant.

Tabelle 10: Extreme Blutdruckveränderung 10 Min. nach Applikation
(Werte in mm Hg)

	Minimaler syst. Wert	Minimaler diast. Wert	Max. syst. RR-Anstieg	Max. diast. RR-Anstieg	Kleinste RR Ampl.
Tramadol	80	40	0	5	20
Standard	80	50	15	5	20

Die festgestellten Minimalwerte normalisierten sich rasch und spontan. Eine Sympathikusblockade durch peridurale Opiat-
analgesie ist bisher nicht bekannt geworden. Differentialdiagnostisch ist eine vegetative Allgemeinreaktion durch die Punktion des Periduralraumes anzunehmen, wie sie beispielsweise auch nach i.v.-Punktionen zu beobachten ist. Hinsichtlich der Standardgruppe kann zwischen Allgemeinreaktionen und lokaler Sympathikus-Blockade nicht unterschieden werden. Das Ausbleiben klinischer Symptome infolge von Blutdruckabfällen sowie der gegenüber Tramadol ge-

ringfügig günstigere Verlauf lassen die Akrinor^R-Gabe als sinnvolle Prophylaxe schwerer Zwischenfälle erscheinen. Die Patienten mußten dafür allerdings eine zusätzliche Injektion i.m. in Kauf nehmen.

6.5.2. Andere Nebenwirkungen

Auf eine weitere wichtige Nebenwirkung, die lokalanästhetikabedingten Parästhesien im caudainervierten Bereich wurde bereits in Kapitel 6.3. eingegangen. Bei der gewählten Dosierung sind diese von relativ geringen motorischen Ausfällen begleitet, was hier nicht weiter untersucht wurde. Dennoch und wegen der Blutdruckabfälle ist der Patient nach Lokalanästhetikagabe gefährdet, bei Mobilisierung zu stürzen bzw. zu kollabieren. Eine Mobilisierung ist deshalb erst nach Abklingen der Parästhesien vorzunehmen, die ein empfindliches Kriterium für die Dauer der Lokalanästhetikawirkung darstellen.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden in Einzelfällen beobachtet:

Tramadolgruppe:

10 Min. nach Applikation	Wärmegefühl in den Oberschenkeln
10 und 80 - 100 Min. n. Appl.	Kältegefühl in den Füßen
80 - 100 Min. n. Appl.	Kältegefühl in den Füßen
40 Min. n. Appl.	Schweregefühl in den Beinen
20 Min. n. Appl.	Schweregefühl in den Beinen
20 und 40 Min. n. Appl.	Herzklopfen
80 - 100 Min. n. Appl.	krampfartige Beinschmerzen
3,5 - 4,5 Std. n. Appl.	rechter Fuß pelzig

Standardgruppe:

80 - 100 Min. nach Applikation	Kältegefühl in den Füßen
10 und 20 Min. n. Appl.	Schweißausbrüche beider Beine
1 Tag n. Appl.	Kopfschmerzen

Auffallend ist in der Tramalgruppe die Neigung zu Dysästhesien. Über den Angriffspunkt – caudale Nervenwurzeln oder Myelon – kann keine Aussage gemacht werden. Die in der Standardgruppe einmal beobachteten Schweißausbrüche sind typisch für die lokalanästhetikabedingte Sympathikusblockade. Herzklopfen und Kopfschmerzen können bei der geringen Fallzahl der Einzelbeobachtungen nicht in einen gesicherten Zusammenhang mit der Therapie gebracht werden.

Nur in einem Fall trat nach Tramadolgabe ein subjektiv unangenehmer Blutdruckabfall mit praekollaptischen Zustandsbild auf. Alle anderen in beiden Gruppen beobachteten Nebenwirkungen waren subjektiv geringfügig und klinisch nicht bedrohlich.

6.6.

Summarische Epikrise

Mit dem Stichtag 12.12.1982 wurden die Krankengeschichten aller 65 Patienten nochmals durchgesehen und der aktuelle Stand des Krankheitsverlaufes festgehalten. Festgestellt wurden die Zahl nach Beendigung der Untersuchung noch durchgeführter Periduralanästhesien, sowie eine eventuelle operative Therapie. Die Aussagekraft der Feststellungen wird eingeschränkt durch

- die unterschiedliche Dauer seit Durchführung der Therapiemaßnahmen;
- die einheitliche Fortführung konservativer Therapiemaßnahmen mit der in der Standardgruppe angewandten Therapie.

Für die Tramadolpatienten bedeutete dies einen Therapiewechsel. Er erschien jedoch erforderlich, weil eine weitere so engmaschige Therapieverlaufskontrolle durch den Autor

wie während des Untersuchungszeitraums ohne wesentliche Beeinträchtigung des Klinikbetriebes nicht möglich gewesen wäre. Zudem erschien die Fortsetzung eines noch wenig angewandten Therapieverfahrens nicht vertretbar, weil die Wirksamkeit der herkömmlichen Lokalanästhetika und Corticoidgaben anerkannt ist. In einem Fall verlangte der Patient die Fortführung der Tramadoltherapie bis zu seiner Genesung.

Tabelle 11 zeigt die Zahl der Periduralanwendungen nach Abschluß der Untersuchung.

Tabelle 11: Zahl der Periduralanwendungen nach Ende der Untersuchung

		Zahl weiterer Periduralanästhesien										Summe	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Tramal													
	Zahl der Patienten	3	0	3	7	8	2	6	3	0	0	0	32
Standard													
	Zahl der Patienten	3	3	12	6	0	2	5	0	1	0	1	33

Die konservative Therapie wurde beendet, wenn die Patienten

- nach subjektiven und medizinischen Kriterien genesen waren oder
- eine operative Weiterbehandlung notwendig war.

Nach insgesamt vier Periduralanwendungen werden 18 Patienten der Standardgruppe gegenüber 6 der Tramadolgruppe nicht mit Periduralanästhesien weiterbehandelt. Im weiteren Verlauf gleichen sich diese Unterschiede zwischen den Gruppen allmählich an. Mehrere Erklärungen sind denkbar:

1. Der Effekt ist zufallsbedingt.
2. Der Effekt kommt zustande, weil die Gruppen nach dem Untersuchungszeitraum nicht mehr vergleichbar sind.
3. Die in der Standardgruppe durchgeführte Therapie führt rascher zur Heilung oder zur operativen Therapie.

Eine Entscheidung darüber, welche Erklärung zutrifft, ist nicht möglich. Die nachfolgend untersuchten Operationsdiagnosen erlaubten hierzu ebenfalls keine Aussagen.

23 der 65 Patienten wurden bis zum 12.12.83 operiert. Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Operationsdiagnosen.

Tabelle 12: Operativ gestellte Diagnosen:

	keine OP	Bandscheiben- vorfall ohne Perforation des hinteren Längsbandes	Bandscheiben- vorfall mit perforiertem Sequester	Bandscheiben- vorfall plus knöcherne Spinal- kanalstenose	Summe
Zahl der Patienten aus der Tramadol- gruppe	20	4	7	1	32
Zahl der Patienten aus der Standard- gruppe	22	4	7	0	33

Zwei Schlußfolgerungen lassen sich ziehen:

1. Angesichts des hohen Anteils von 14 unter 23 operierten Patienten, bei denen Bandscheibensequester bereits das Ligamentum longitudinale posterior perforiert hatten, haben die Therapien offensichtlich zu einer guten Selektion jener Patienten geführt, denen nur durch eine operative Behandlung geholfen werden konnte.

2. Wesentliche Unterschiede hinsichtlich der Zahl der später operierten Patienten und der Operationsdiagnosen fanden sich zwischen den Gruppen nicht.

Der individuell sehr unterschiedliche Verlauf der Therapie soll an Hand von sechs beispielhaften Fällen dargestellt werden.

Fall 1: Patient Nr. 6/Standardgruppe: männlich, 48 Jahre

Anamnese: Früher schon mehrere Lumbageschübe. Seit Anfang April 1982 therapieresistente rechtseitige Ischialgie.

Neurologischer Aufnahmebefund: Ischialgie in Dermatome S1 rechts. Schonhinken. Fingerbodenabstand 50 cm. Lasègue rechts ab 45° positiv. Keine Paresen und Sensibilitätsstörungen. ASR rechts nicht auslösbar.

Therapieverlauf: Nach Durchführung zweier Periduralanwendungen, deren Verlauf aus Tabelle 13 zu ersehen ist, wurde der Patient beschwerdefrei aus stationärer Behandlung entlassen.

Tabelle 13: Verlauf bei Patient Nr. 6

1. Applikation	Vor	n a c h . . .							
	Applika- tion	10 Min.	20 Min.	40 Min.	80 - 100 Min.	3,5 - 4,5 Std.	6,5 - 7,5 Std.	1 Tag	2 Tagen
Lasègue in Grad									
rechts	45	45	60	60	60	60	50	50	60
Schmerz									
kein		x	x	x	x	x	x	x	x
schwach	x								
mittel									
stark									
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Applikation									
Lasègue in Grad									
rechts	60	65	60	70	65	70	60	65	75
Schmerz									
kein	x	x	x	x	x	x	x	x	x
schwach									
mittel									
stark									
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fall 2: Patient Nr. 9/Standardgruppe: männlich, 68 Jahre

Anamnese: Seit 1942 rezidivierende Lumboischialgien mit Schmerzen im linken Bein bis zur Großzehe. Seit April 82 Verstärkung der Beschwerden.

Neurologischer Aufnahmebefund: Schmerz im Dermatome L5 links, Fingerbodenabstand 40 cm. Femoralis-Dehnungsschmerz links positiv, Lasègue links ab 70° positiv. Keine Paresen, keine Reflexausfälle, Hypästhesie in Dermatome L4 links.

Therapieverlauf: Zunächst wurde eine konservative Behandlung durchgeführt, deren Verlauf Tabelle 14 zeigt. Es kam zu einer Verschlechterung des Beschwerdebildes nach Maßgabe aller erhobenen Parameter. Auch nach einer dritten Periduralanästhesie besserten sich die Beschwerden nicht.

Am 11.5.82 fand sich in der lumbalen Myelographie eine komplette Kontrastmittel-Unterbrechung in Höhe L3/4.

Bei der Operation fanden sich multiple intraspinale Sequester der Bandscheibe L3/4.

Tabelle 14: Verlauf bei Patient Nr. 9

1. Applikation	Vor Applikation	nach . . . 10 Min.	20 Min.	40 Min.	80 - 100 Min.	3,5 - 4,5 Std.	6,5 - 7,5 Std.	1 Tag	2 Tagen
Lasègue in Grad links	70	80	85	85	85	75	70	75	80
Schmerz									
kein	x	x	x						
schwach				x			x		
mittel					x	x		x	
stark									x
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Applikation									
Lasègue in Grad links	35	90	70	60	60	15	35	60	60
Schmerz									
kein		x	x	x	x				
schwach							x		
mittel									
stark	x					x		x	x
Analgetika	0	0	0	0	0	0	1	1	2

Fall 3: Patient Nr. 17/Tramal: männlich, 42 Jahre

Anamnese: Seit 15 Jahren rezidivierende Lumbalgien. Seit Ende April 82 linksseitige therapieresistente Ischialgie.

Neurologischer Aufnahmebefund: Schonhinken, groteske Skoliose, Schmerz im Dermatome L5 beidseits. Fingerabstand 60 cm. Lasègue beidseits ab 30° positiv. L5-Parese links.

Therapieverlauf: Unter der klinischen Verdachtsdiagnose intraspinaler Sequester wurden Computertomogramme der Etagen L4/5 und L5/S1 angefertigt. Daraufhin wurde eine konservative Therapie zunächst mit Tramadol (Tab. 15) durchgeführt. Nach insgesamt sechs Periduralpunktionen war das Syndrom weitgehend abgeklungen.

14 Tage später trat beim Heben eines Eimers ein Rezidiv auf.

Lumbale Myelographie: Intraspinale Raumforderung hinter dem 3. LWK

Operation: Intraspinaler Sequester L3/4.

Tabelle 15: Verlauf bei Patient Nr. 17

1. Applikation	Vor	nach . . .							
	Applika- tion	10 Min.	20 Min.	40 Min.	80 - 100 Min.	3,5 - 4,5 Std.	6,5 - 7,5 Std.	1 Tag	2 Tagen
Lasègue in Grad rechts	30	60	50	45	35	35	30	35	40
Schmerz									
kein		x	x	x	x	x	x	x	x
schwach	x								
mittel									
stark									
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Applikation									
Lasègue in Grad rechts	35	35	40	35	60	35	25	35	30
Schmerz									
kein		x	x	x		x		x	x
schwach	x								
mittel							x		
stark					x				
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fall 4: Patient Nr. 19/Standard: weiblich, 38 Jahre

Anamnese: Seit mehreren Wochen heftige, therapieresistente rechtsseitige Ischialgie

Neurologischer Aufnahmebefund: Starke Schmerzen im Dermatom S1 rechts. Fingerbodenabstand 60 cm. Lasègue rechts ab 20° positiv. Keine motorischen und Reflexausfälle. Hypästhesie S1 rechts.

Computertomographie: 3 mm Prolaps L5/S1 rechts

Therapieverlauf: Tabelle 16 zeigt den Verlauf der ersten zwei Periduralapplikationen. Nach der insgesamt 4. Periduralapplikation war sie beschwerdefrei, der neurologische Befund unauffällig mit negativem Lasègue.

6 Wochen später Wiederaufnahme wegen eines hochakuten Rezidivs, Lasègue rechts ab 70° positiv.

Lumbale Myelographie: Wurzelabbruch S1 rechts

Erneute Behandlung mit drei Periduralanästhesien

Die Patientin wurde wieder beschwerdefrei und gelangte nicht mehr in Behandlung.

Tabelle 16: Verlauf bei Patient Nr. 19

1. Applikation	Vor	n a c h . . .							
	Applika- tion	10 Min.	20 Min.	40 Min.	80 - 100 Min.	3,5 - 4,5 Std.	6,5 - 7,5 Std.	1 Tag	2 Tagen
Lasègue in Grad									
rechts		20	20	20	15	15	30	20	30
Schmerz									
kein									
schwach			x	x	x		x	x	
mittel						x	x		x
stark		x				x			
Analgetika		0	0	0	0	0	0	0	0
2. Applikation									
Lasègue in Grad									
recht		45	60	60	60	70	60	75	45
Schmerz									
kein					x				
schwach			x	x		x	x		
mittel		x							x
stark								x	
Analgetika		0	0	0	0	0	0	0	0

Fall 5: Patient Nr. 28/Tramal: weiblich, 45 Jahre

Anamnese: Seit 5 Jahren rezidivierende Lumbago. Seit Anfang Mai 1982 linksseitige, therapieresistente Ischialgie nach Heben einer schweren Bodenvase.

Neurologischer Aufnahmebefund: Schmerzen in den Dermatomen L5 und S1 links. Femoralis Dehnungsschmerz beidseits positiv, Lasègue links ab 45° positiv. Diskrete L5-Schwäche links. Reflexe unauffällig. Hypästhesie L5 links.

Therapieverlauf: Während insgesamt 2 Periduralapplikationen (siehe Tabelle 17) traten nach vorübergehender Schmerzbesserung wieder starke Ischialgien auf, wogegen sich die Lasèguewerte normalisierten. Die Ursache für die Diskrepanz zwischen Zunahme der Ischialgieschmerzen und allmählicher Normalisierung der Lasèguewerte konnte nicht geklärt werden.

Spinales CT: ausgeprägte Megacauda bei sehr weitem Spinalkanal. Kein Nachweis eines Diskusprolaps. Zur lumbalen Myelographie, die daraufhin empfohlen wurde, konnte sich die Patientin nicht entschließen.

Tabelle 17: Verlauf bei Patient Nr. 28

1. Applikation	Vor n a c h . . .								
	Applika- tion	10 Min.	20 Min.	40 Min.	80 - 100 Min.	3,5 - 4,5 Std.	6,5 - 7,5 Std.	1 Tag	2 Tagen
Lasègue in Grad links	45	60	70	70	70	80	60	70	70
Schmerz									
kein		x	x	x	x		x		x
schwach	x					x		x	
mittel									
stark									
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	1	0
2. Applikation									
Lasègue in Grad links	75	75	75	80	80	80	70	85	90
Schmerz									
kein		x	x	x					
schwach	x				x	x			
mittel									x
stark							x	x	
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Fall 6: Patient Nr. 55/Tramal: weiblich, 32 Jahre

Anamnese: Seit 2 Jahren rezidivierende Lumbago; seit Juli 1982 therapieresistente Ischialgie rechts.

Neurologischer Aufnahmebefund: Schmerz im Dermatome S1 rechts. Fingerbodenabstand 50 cm. Lasègue rechts ab 40° positiv. Keine motorischen, sensiblen oder Reflexausfälle.

Spinales CT: 7mm in den Spinalkanal reichender Prolaps L4/5 rechts.

Therapieverlauf der ersten zwei Periduralanwendungen siehe Tabelle 18. Nach insgesamt 6 Periduralpunktionen war die Patientin schmerzfrei. Lasègue negativ. Neurologischer Untersuchungsbefund unauffällig.

Tabelle 18: Verlauf bei Patient Nr. 55

1. Applikation	Vor	nach . . .							
Applikation	10 Min.	20 Min.	40 Min.	80 - 100 Min.	3,5 - 4,5 Std.	6,5 - 7,5 Std.	1 Tag	2 Tagen	
Lasègue in Grad rechts	45	65	70	70	65	60	70	35	40
Schmerz									
kein	x	x	x	x		x	x		
schwach					x				
mittel								x	x
stark									
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Applikation									
Lasègue in Grad rechts	45	50	50	60	60	40	60	45	85
Schmerz									
kein		x	x	x					x
schwach	x				x	x	x	x	
mittel									
stark									
Analgetika	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Der therapeutische Nutzen von Corticoid- und Anästhetika-einspritzungen bei Ischialgiesyndromen hat sich in zahlreichen Untersuchungen erwiesen. Stellvertretend sei nochmals auf die Arbeiten Cho (12), Heppner und Mitarb. (21), Trotschin (63) und Witzel (68) verwiesen. Die jetzt vorgelegten Ergebnisse rechtfertigen die Annahme, daß sich Tramadol im Rahmen der periduralen Opiatanalgesie zur wirksamen Behandlung therapieresistenter Ischialgiesyndrome ohne das Risiko zentraler Atemdepression eignet. Bei Lumbalsyndromen hatte bereits Chayen (11) 1980 peridurale Morphinapplikationen vorgenommen. Der analgetische Effekt erschien ihm weniger eindrucksvoll als bei Karzinomschmerzen oder postoperativen Schmerzzuständen. Zudem muß die Intensivüberwachung bei Ischialgiepatienten unverhältnismäßig erscheinen, war aber wegen der Gefahr der Atemdepression nach periduraler Morphingabe erforderlich. Eine Untersuchung, die eine Synopsis objektiver und subjektiver Therapieparameter nach periduraler Opiatanalgesie zur Therapie des lumbalen Ischiassyndromes vornimmt, wurde nicht gefunden.

In der Untersuchung, über die hier berichtet wird, wurden 65 Patienten mit schwerem Ischialgiesyndrom in einer offenen Vergleichsstudie mit zwei verschiedenen Therapien behandelt. Eine bewährte Methode mit Lokalanästhetika- und Cortisoneinspritzung in den Periduralraum wurde der periduralen Opiatanalgesie mit Tramadol gegenübergestellt. Bei großer Variabilität der individuellen Verläufe wurden im Laufe der einwöchigen Erhebungen statistisch keine großen Unterschiede in den Verläufen der Parameter Schmerz, Lasègue'sches Zeichen und zusätzlicher Analgetikaverbrauch festgestellt. Die kurzfristige, d.h. maximal bis zu zwei Stunden nach Applikation anhaltende, schmerzhemmende Lokalanästhetikawirkung übertrifft die Analgesie durch peridurale Tramadolgabe deutlich. Dementsprechend sind Lokalanästhetika bei - auch nach Ruhigstellung des Patienten - hoch schmerzhaften Ischialgien der periduralen Opiatanalgesie mit Tramadol überlegen.

Die individuell unterschiedliche Wirksamkeit periduraler Tramadolanalgesien könnte durch - ohne Operation nicht erkennbare - Unterschiede im Pathomechanismus der Schmerzen erklärbar sein.

Gut therapierbar sind wahrscheinlich Schmerzen, die durch die Schwellungs- und Entzündungsreaktion der gereizten Ischiasnervenwurzel hervorgerufen werden. Schlecht therapierbar dürften Schmerzen sein, die durch anhaltende Kompression der Nervenwurzel ausgelöst werden. Diese Erklärung steht im Einklang mit der unterschiedlichen Wirksamkeit der rückenmarksnahen Opiatanalgesie für A- oder C-Faser fortgeleiteten Schmerz. In die gleiche Richtung weisen die Erfahrungen mit der Wirkungslosigkeit der periduralen Opiatanalgesie bei Geburtsschmerz, wie sie von Chayen (11) und anderen Untersuchern festgestellt wurde. Erfolgreiche peridurale Anwendungen bei Ischialgiesyndromen sind neben der neuroradiologischen Diagnostik ein zusätzlicher Anhalt für Indikationsstellung zur Operation. In der Mehrzahl der Fälle überdauerte jedoch der therapeutische Effekt die pharmakologische Wirkungsdauer. Es wurde also nicht nur symptomatisch ein pharmakologisch begründbarer analgetischer Effekt, sondern eine kausal günstige Einwirkung auf die Ischialgie erreicht.

Ein wichtiger Unterschied zwischen periduraler Opiatgabe und periduraler Lokalanästhetikagabe besteht bei den Nebenwirkungen. Die POA führt - auch nach Tramadolgabe - zu keinen motorischen Störungen. Parästhesien nach POA sind nicht selten, jedoch von geringerem Ausmaß als nach Lokalanästhetikaapplikation. Zu einer Anästhesie oder motorischen Störungen kommt es nicht. Die nach periduraler Morphingabe gefürchtete zentrale Atemdepression war nach systemischer Tramadolgabe nicht beobachtet worden und trat auch im Verlauf der Untersuchung nicht auf.

Eindeutig ist die Neigung zu Blutdruckabfällen nach der POA mit Tramal. Dazu kann es auch nach Zufuhr von Opiaten über andere parenterale Applikationswege kommen. Zu

bedrohlichen Kreislaufstörungen ist es jedoch weder im Rahmen der Untersuchung gekommen, noch konnten in der Literatur Hinweise auf eine derartige Gefahr gefunden werden. Dies ist ein deutlicher Vorzug gegenüber periduraler Lokalanästhetikagabe, wo mit bedrohlichen Kreislaufzwischenfällen zu rechnen ist, obwohl bei den Patienten der Standardgruppe ein derartiges Ereignis nicht auftrat. Nach Hostacainapplikation konnte gezeigt werden, daß die prophylaktische Gabe eines Sympathikomimetikums dem Blutdruckabfall durch Sympathikusblockade entgegenwirkt. Bedrohliche Blutdruckanstiege konnten bei Normotonikern nicht beobachtet werden. Hypertoniker sollten vor Behandlungsbeginn antihypertensiv eingestellt und nur bei kritischem Blutdruckabfall mit Sympathikomimetika behandelt werden.

POA mit Tramadol ist im Hinblick auf Blutdruckverhalten bzw. Kreislaufzwischenfälle einer periduralen Lokalanästhetikaapplikation vorzuziehen, weil nach Tramadolgabe lediglich leicht beherrschbare vegetative Reaktionen vorkommen, jedoch keine Blockierung von Sympathikus oder Nn. accelerantes.

Einsichten über den Wert der periduralen Corticosteroidgabe im Vergleich zur Tramadolgabe konnten nicht gewonnen werden. Möglicherweise war der Beobachtungszeitraum von ca. einer Woche zu kurz, um klinisch relevante Corticoidwirkungen abgrenzen zu können. Wegen der erwiesenen Wirksamkeit bei fehlenden Nebenwirkungen ist ihre peridurale Gabe sicher nicht überholt. Die kombinierte Gabe mit periduralen Opiaten sollte erwogen werden, um chronische Ischialgiesyndrome zu behandeln. Die rasch einsetzende, über Stunden dauernde Opiatanalgesie und die antiphlogistische Depotcorticoidwirkung dürften synergistisch in der Therapie von Ischialgien sein. Die peridurale Lokalanästhetikagabe mit und ohne Corticoide hat ihre wichtigste Indikation in der initialen Behandlung hochakuter, anders nicht beherrschbarer Ischialgiesyndrome.

Weitere Untersuchungen mit periduraler Opiatanalgesie zur konservativen Ischialgiebehandlung sind erforderlich. Eine restriktivere Indikationsstellung für die peridurale Lokalanästhetikagabe erscheint im Hinblick auf die geringeren Nebenwirkungen von periduralen Opiaten möglich. Die Auswahl von Opiaten, die keine späte zentrale Atemdepression verursachen, ist für die Indikation "Ischialgie" erforderlich.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der seit 1979 in der klinischen Behandlung erfolgreich angewandten periduralen Opiat-Analgesie wurde die Wirksamkeit des Opioids Tramadol (Tramal^R) zur konservativen Ischiastherapie untersucht. Der periduralen Anwendung von Tramadol wurde ein bewährtes Therapieverfahren in Form der periduralen Applikation eines Lokalanästhetikum-Corticoid-Coffein-Gemisches gegenübergestellt. Die offene, randomisierte Studie erfolgte durch den Vergleich von zwei Patientenkollektiven, der "Tramal-Gruppe" (n = 32) und der "Standard-Gruppe" (n = 33).

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden Schmerzstärke, zusätzlicher Analgetika-Verbrauch und Lasègue'sches Zeichen herangezogen und über ca. 1 Woche verfolgt. Abgesehen von einem kurzfristigen (bis ca. 1,5 Stunden) andauernden Lokalanästhetikum-Effekt in der Standardgruppe fanden sich bei der statistischen Auswertung (5% Signifikanzniveau) gleichartige Therapieverläufe einschließlich der späteren Anzahl operativer Bandscheibeneingriffe.

Ernsthafte Nebenwirkungen oder Komplikationen waren in keiner der beiden Gruppen klinisch objektivierbar; es ergaben sich auch keine diesbezüglichen subjektiven Angaben von Seiten der Patienten. Lediglich in einem Fall trat nach Tramadol-Applikation kurzfristig Blässe und Unwohlsein auf.

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse ergab, daß die peridurale Tramadol-Therapie bei Ischiaskranken gegenüber der bisher üblichen periduralen Lokalanästhetikum-Corticoid-Therapie gleich wirksam ist. Akut einsetzende, schwerste Ischiasschmerzen bedürfen allerdings gleichwohl einer rasch einsetzenden und stark wirksamen, wenn auch kurzfristigen Ausschaltung durch die peridurale Applikation eines Lokalanästhetikums. Zur längerfristigen Schmerzbekämpfung bietet die peridurale Opioid-Gabe wegen der geringeren Dosierung und längeren Wirkungsdauer deutliche Vorteile gegenüber der systemischen Applikation von Tramadol.

TABELLENANHANG

Tabelle A1: Laséguewerte mit Standardabweichungen

<u>Laségue</u>	<u>T r a m a l</u>				<u>S t a n d a r d</u>			
	1. Appl. Durch- schnitt	1. Appl. Stand.- abweichg.	2. Appl. Durch- schnitt	2. Appl. Stand.- abweichg.	1. Appl. Durch- schnitt	1. Appl. Stand.- abweichg.	2. Appl. Durch- schnitt	2. Appl. Stand.- abweichg.
Erhebungs- zeitpunkte								
vor Applikation:	34,5	13,7	40,9	17,7	40,2	16,2	46,7	21,6
nach ...								
10 Min.	40,4	15,6	49,2	18,8	57,9	19,9	56,4	21,7
20 Min.	45,2	17,1	51,6	18,3	62,0	21,8	59,4	22,1
40 Min.	44,8	16,9	53,0	18,4	60,2	22,0	58,2	23,1
80-100 Min.	45,2	14,4	53,3	19,0	53,3	22,3	60,3	20,1
3,5-4,5 Std.	43,8	17,8	50,9	18,5	48,6	18,7	54,5	21,6
6,5-7,5 Std.	49,4	18,5	51,9	19,5	46,3	17,1	55,2	22,4
1 Tag	43,1	18,7	50,6	18,8	45,9	19,3	52,9	22,8
2 Tage	47,2	20,4	49,8	20,2	46,8	20,1	57,6	24,2

Tabelle A2: Schmerzangaben*)

Erhebungs- zeitpunkte	<u>T r a m a l</u> (n = 32)		<u>S t a n d a r d</u> (n = 33)	
	1. Appl.	2. Appl.	1. Appl.	2. Appl.
vor Applikation:	2,0	1,3	1,9	1,7
nach ...				
10 Min.	0,8	1,1	0,2	0,4
20 Min.	0,8	0,8	0,2	0,4
40 Min.	0,9	0,7	0,5	0,6
80-100 Min.	0,8	1,1	0,8	0,9
3,5-4,5 Std.	1,2	1,1	1,5	1,2
6,5-7,5 Std.	1,2	1,3	1,8	1,2
1 Tag	1,6	1,5	1,9	1,4
2 Tage	1,4	1,7	1,8	1,2

*) Angegeben sind die Medianwerte.
 Der Schmerz wurde mit einer vierstufigen Skala erhoben
 kein Schmerz = 0
 schwacher Schmerz = 1
 mittlerer Schmerz = 2
 starker Schmerz = 3

Tabelle A3: Blutdruck mit Standardabweichung bei Normotonikern*)

	Vor 1. Appl.		10 Min. nach 1. Appl.		Vor 2. Appl.		10 Min. nach 1. Appl.	
	Durch- schnitt	Stan- dard- abwei- chung	Durch- schnitt	Stan- dard- abwei- chung	Durch- schnitt	Stan- dard- abwei- chung	Durch- schnitt	Stan- dard- abwei- chung
<u>TRAMAL</u>								
systolisch	131,3	16,1	113,7	18,6	132,4	19,4	112,0	18,6
diastolisch	79,1	6,1	72,6	11,6	80,7	6,6	70,3	12,4
<u>STANDARD</u>								
systolisch	125,6	15,0	111,9	10,3	130,4	14,0	112,6	19,7
diastolisch	80,0	8,8	73,1	7,8	78,3	7,2	70,2	9,7

*) Normotoniker sind Patienten, die vor der jeweiligen Applikation folgende Bedingungen erfüllen:

- systolischer Blutdruck unter 160 mm Hg
- diastolischer Blutdruck unter 90 mm Hg

Daraus ergeben sich unterschiedliche Fallzahlen:

Standardgruppe, 1. Applikation: n = 26

alle anderen Gruppen: n = 27

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Albers, H.: Das lumbale Bandscheibensyndrom und die Effektivität seiner Behandlung mit paravertebralen Injektionen. Med. Diss. Düsseldorf (1974)
- 2 Alon, E.; Schultheiss, G.; Axhausen, Ch.; Hossli, G.: Doppelblindvergleichsstudie über die Wirkung von Tramadol und Buprenorphine auf die postoperativen Schmerzen. Anaesthesist 30, 623 - 626 (1981)
- 3 Ascher, P.W.: Intrathekale Cortisonbehandlung bei lumbalen Rhizopathien. Z. Chir. 94, 1678 - 1679 (1969)
- 4 Bapat, A. R.; Kshirsagar, N.A.; Bapat, R.D.: Aspects of epidural morphine. The Lancet II, 584 - 585 (1979)
- 5 Behar, M.; Olschwang, D.; Magora, F.; Davidson, J.T.: Epidural morphine in treatment of pain. The Lancet I, 527 - 529 (1979)
- 6 Berg, B. van den; Berg, E. van den; Zenz, M.: Peridurale Morphin-Analgesie und Sympathikusblockade. In: Zenz, M. (Hrsg.): Peridurale Opiat-Analgesie. 31 - 46. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)
- 7 Börner, U.; Müller, H.; Stoyanov, M.; Hempelmann, G.: Epidurale Opiatanalgesie - Gewebe- und Liquorverträglichkeit der Opiate. Anaesthesist 29, 570 - 571 (1980)
- 8 Bradbury, A.F.; Smyth, D.G.; Snell, C.R.: Precursor to two biologically active peptides. Biochem. Biophys. Res. Commun. 69, 950 - 956 (1976)
- 9 Bromage, P.R.; Camporesi, E.; Chestnut, D.: Epidural narcotics for postoperative analgesia. Anesthesia and Analgesia 59 (7), 473 - 480 (1980)
- 10 Castro, J. de; Lecron, L.: Peridurale Opiat-Analgesie. Verschiedene Opiate, Komplikationen und Nebenwirkungen. In: Zenz, M. (Hrsg.): Peridurale Opiat-Analgesie. 103 - 128. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)
- 11 Chayen, M.S.; Rudick, V.; Borvine, A.: Pain control with epidural injection of morphine. Anesthesiology 53, 338 - 339 (1980)
- 12 Cho, K.O.: Therapeutic epidural block with a combination of a weak local anesthetic and steroids in management of complicated low back pain. Amer. Surg. 36, 303 - 308 (1970)
- 13 Cousins, M.J.; Mather, L.E.; Glynn, C.J.; Wilson, P.R.; Graham, J.R.: Selective spinal analgesia. The Lancet I, 1141 - 1142 (1979)
- 14 Cousins, M.J.; Glynn, C.J.; Wilson, P.R.; Mather, L.E.; Graham, J.R.: Aspects of epidural morphine. The Lancet II, 584 (1979)
- 15 Engquist, A.: Grundlagen der periduralen Opiat-Analgesie und klinische Erfahrungen. In: Zenz, M. (Hrsg.): Peridurale Opiat-Analgesie. 1 - 17. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)

- 16 Flohé, L.; Arend, J.; Cogal, A.; Richter, W.; Simon, W.: Klinische Prüfung der Abhängigkeitsentwicklung nach Langzeitanwendung von Tramadol. *Arzneim.-Forsch/Drug Res.* 28 (I), 1a, 213 - 217 (1978)
- 17 Gebert, E.; Sarubin, J.; Yoeung, K.A.: Morphin intrathekal - Zur Bekämpfung von tumorbedingten und postoperativen Schmerzen. *Anaesthesist* 29. 653 - 655 (1980)
- 18 Haag, W.; Hartung, E.; Freye, E.: Erfahrungen mit Buprenorphin als Monoanaesthetikum und in Kombination mit Bupivacain bei periduralen Katheteranaesthesien. III. Internationales Symp. *New Aspects in Regional Anaesthetica* (1981)
- 19 Hales, P.: Pruritus after epidural morphine. *Lancet* II. 204 (1980)
- 20 Hensel, H.: Somato-Viszerale Sensibilität. In: Keidel, W.D. (Hrsg.): *Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie*. Kap. 19. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
- 21 Heppner, F.; Clarici, C.; Ascher, P.W.: Intralumbale Corticosteroidtherapie bei Bandscheibenoperationen. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* 108 (2), 209 - 212 (1971)
- 22 Horbach, L.; Jesdinsky, H.J.: Empfehlung für die Darstellung statistischer Auswertungen in klinischen Veröffentlichungen. Publikation der Autoren am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg. o.O., (1973)
- 23 Huber, H.P.: Psychologische Wirkungsforschung eines neuen Analgetikums aus der Cyclohexanol-Reihe. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* (I), 1a. 189 - 191 (1978)
- 24 Hüsch, M.; Zenz, M.: Peridurale Morphin-Analgesie bei Rippenserienbrüchen. In: Zenz, M. (Hrsg.): *Peridurale Opiat-Analgesie*. 69 - 81. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)
- 25 Hughes, J.; Smith, T.W.; Kosterlitz, H.W.; Fothergill, L.A.; Morgan, B.A.; Morris, H.R.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent agonist activity. *Nature* 258. 577 - 579 (1975)
- 26 Husemeyer, R.P.; O'Connor, M.C.; Davenport, H.T.: Aspects of epidural morphine. *The Lancet* II. 583 - 584 (1979)
- 27 Iltschewski, S.; Kassarow, J.; Wlachkinow, A.: Behandlung der lumbosakralen diskogenen Radikulitis durch intralumbale Anwendung von Hydrocortison. *Ther. Hung.* 18. 75 - 78 (1970)
- 28 Ito, R.: The treatment of low back pain and sciatica with epidural corticoids injection and its pathophysiological basis. *Jap. Orthop. Assoc.* 45. 769 - 777 (1971)
- 29 Junghanns, H.: Einspritzbehandlung bei Wirbelsäulenleiden und spondylogenen Symptomen. In: Junghanns, H. (Hrsg.): *Die Wirbelsäule in Forschung und Praxis*. 6. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 7 - 13 (1958)
- 30 Jurna, I.: Schmerzdämpfung durch Opiate - die Spinalanalgesie. *Deutsches Ärzteblatt* 20, 983 - 988 (1981)

- 31 Kiss, J.; Spellenberg, G.; Abel, M.: Peroperative Opiatanalgesie. *Anästh. Intensivther. Notfallmed.* 16. 343 - 345 (1981)
- 32 Kneißel, H.: Depotcortison-Behandlung intrathekal und peridural. *Med. Klin.* 71. 1506 - 1507 (1976)
- 33 Kneißel, H.: Lumbo-Ischialgie, Diagnostik und Therapie. 16 - 17. Schwarzeck-Verlag, München (1977)
- 34 Krämer, J.: Bandscheibenbedingte Erkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 196 - 197 (1978)
- 35 Krueger, H.; Müller-Limmroth, W.: Allopupillometrische Untersuchung zur analgetischen Wirkung von Tramadol. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 28 (I) 1a. 176 - 186 (1978)
- 36 Lagler, F.; Helm, F.; Etzel, V.; Kiel, H.: Toxikologische Untersuchungen mit Tramadol, einem neuen Analgetikum. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 28 (I) 1a. 164 - 172 (1978)
- 37 Lecron, L.; Levy, D.; Toppet-Balatoni, E.: Use of buprenorphine in conjunction with etidocaine in peridural injection. In: 7th World Congress of Anaesthesiologists: Agonistic morphine antagonists and their antidotes in anaesthesia. 105 - 120. Publication of the A.I.A.R.E.F. Hamburg (1980)
- 38 Lintz, W.; Erlacin, S.; Frankus, E.; Uragg, H.: Metabolismus von Tramadol bei Mensch und Tier. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 31 (II) 11 1932 - 1943 (1981)
- 39 Müller, H.; Börner, U.; Stoyanov, M.; Gleumes, L.; Hempelmann, G.: Peridurale Opiatapplikation bei malignombedingten chronischen Schmerzen. *Anästh. Intensivther. Notfallmed.* 16. 251 - 257 (1981)
- 40 Müller, H., Börner, U., Stoyanov, M.; Hempelmann, G.: Theoretical aspects and practical considerations concerning selective opiate-analgesia. In: Yaksh, T.L.; Müller, H. (Hrsg.): Spinal opiate analgesia. 9 - 17. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (1982)
- 41 Müller-Limmroth, W.; Krueger, H.: Der Einfluß von Tramadol auf die physische und die psychomotorische Leistungsfähigkeit des Menschen. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 28 (I) 1a. 176 - 186 (1978)
- 42 Murano, T.; Yamamoto, H.; Endo, N.; Kudo, Y.; Okada, N.; Masuda, Y.; Yabo, I.: Studies of dependence on Tramadol in rats. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 28 (I) 1a. 152 - 158 (1978)
- 43 Neu, I.; Reusche, E.; Rodiek, S.: Endogener Cortisolspiegel nach intrathekalen Gabe von Triamcinolon-acetonid bei neurologischen Erkrankungen. *Deutsche Med. Wochenschrift* 35. 1368 - 1370 (1978)
- 44 Oyama, T.; Yamaya, R.; Jin, T.: Profound analgesic effects of β -endorphine in man. *The Lancet* I. 122 - 124 (1980)
- 45 Perris, B.W.: Epidural opiates in labour. *The Lancet* II (25), 422 (1979)

- 46 Pert, C.B.; Snyder, S.H.: Opiate Receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 179. 1011 - 1014 (1973)
- 47 Piepenbrock, S.; Zenz, M.; Otten, G.: Peridurale Opiatanalgesie in der postoperativen Phase. In: Zenz, M. (Hrsg.): Peridurale Opiat-Analgesie. 47 - 67. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)
- 48 Piepenbrock, S.; Zenz, M.; Sybrecht, G.W.; Otten, B.: Peridurale Morphin-Analgesie. *Regional-Anaesthesia*. 32 - 33 (1981)
- 49 Redick, L.F.; Bromage, P.R.: Postpartum epidural narcotic analgesia. *Anesthesiology* 53. 297 (1980)
- 50 Reiz, S.; Westberg, M.; Side effects of epidural morphine. *The Lancet* II. 203 - 204 (1980)
- 51 Reynolds, D.V.: Surgery in the rat during electrical analgesia, induced by focal brain stimulation. *Science* 164. 444 - 445 (1969)
- 52 Rondomanska, M.: Post-operative epidural anaesthesia and analgesia with buprenorphine. In: 7th World Congress of Anesthesiologists: Agonistic morphine antagonists and their antidotes in anaesthesia. 121 - 125. Publication of the A.I.A.R.E.F. Hamburg (1980)
- 53 Rost, A.; Schenck, E.G.: Beeinflussung der Schmerzweite an der Zahnpulpa durch Tramadol und andere Analgetika. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 28 (1) 1a. 176 - 186 (1978)
- 54 Samii, K.; Feret, J.; Harari, A.; Viars, P.: Selective spinal analgesia. *The Lancet* I. 114 - 142 (1979)
- 55 Scott, D.B.; McClure, J.: Selective epidural analgesia. *The Lancet* I. 1410 - 1411 (1979)
- 56 Shanta, T.R.; Evans, J.A.: The relationship of epidural anesthesia to neural membranes and archaoid villi. *Anesthesiology* 37. 543 - 557 (1972)
- 57 Simon, E.J.; Hiller, J.M.; Edelman, I.: Stereopspecific binding of the potent narcotic analgesic (³H)-etorphine to rat-brain homogenate. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 70. 1947 - 1949 (1973)
- 58 Snyder, S.H.: Opiate receptors and internal opiates. *Scientific American* 3. 44 - 56 (1977)
- 59 Stempel, H.: Der duale Charakter des Schmerzerlebnisses. *Deutsches Ärzteblatt* 43. 2017 - 2024 (1981)
- 60 Sybrecht, G.W.; Piepenbrock, S.; Zenz, M.: Einfluß von periduraler Morphinanalgesie auf den Mundokklusionsdruck und die ventilatorische CO₂-Antwort. In: Zenz, M. (Hrsg.): Peridurale Opiat-Analgesie. 19 - 30. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1981)
- 61 Terenius, L.: Endogenous peptides and analgesia. *Ann. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* 18. 189 - 204 (1978)

- 62 Torda, T.A.; Pybus, D.A.; Liberman, H.; Clark, M.; Crawford, M.: Experimental comparison of extradural and i.m. morphine
Br. J. Anaesth 52. 939 - 942 (1980)
- 63 Troshin, V.D.: Epidural Use of Dexametazone in the treatment of
sacro-lumbar radiculitis. Zh. Neuropatol. Psikiatr. 70.
1010 - 1013 (1970)
- 64 Usubiaga, J.E.; Wikinski, J.A.; Wikinski, R.L.; Usubiaga, L.E.;
Pentremoli, M.: Transfer of local anesthetics to the
subarachnoid space and mechanism of epidural block.
Anesthesiology 25. 752 - 759 (1964)
- 65 Vogel, W.; Burchardi, H.; Sihler, K.; Valič, L.: Über die Wirkung von
Tramadol auf Atmung und Kreislauf. Arzneim.-Forsch./Drug Res.
28 (I) 1a. 176 - 186 (1978)
- 66 Wang, J.K.; Nauss, L.A., Thomas, J.E.: Pain relief by intrathecally
applied morphine in man. Anesthesiology 50 (2). 149 - 151 (1979)
- 67 Weddel, S.J.; Ritter, R.R.: Epidural Morphine: Serum levels and
pain relief. Anesthesiology 53 (3). 419 (1980)
- 68 Witzel, L.: Die Behandlung des lumbalen Wurzelreizsyndroms mit
sakraler epiduraler Injektion von Novocain und Volon A 40.
Med. Welt 23 (N.F.). 344 - 346 (1972)
- 69 Yaksh, T.L.; Rudy, T.A.: Analgesia mediated by a direct spinal
action of narcotics. Science 192. 1357 - 1358 (1976)
- 70 Yaksh, T.L. Rudy, T.A.: Studies on the direct spinal action of
narcotics in the production of analgesia in the rat. J. Pharma-
col. and Exp. Ther. 202. 411 - 428 (1977)
- 71 Yaksh, T.L.: Inhibition by etorphine of the discharge of dorsal
horn neurons: effects on the neuronal response to both
high- and low-threshold sensory input in the decerebrate
spinal cat. Exp. Neurol. 60. 23 - 40 (1978)
- 72 Yaksh, T.L.: Animal studies on the spinal action of opiates in
analgesia. In: Yaksh, T.L.; Müller, H. (Hrsg.): Spinal opiate
analgesia. 1 - 16. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (1982)
- 73 Yanagita, T.: Drug dependence of 1-(m-methoxyphenyl)-2-(dimethyl-
aminomethyl)-cyclohexan-1-ol hydrochloride (Tramadol) tested
in monkeys. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I) 1a. 159 -
163 (1978)
- 74 Zenz, M.: Peridurale Opiat-Analgesie. Deutsche Medizinische Wochen-
schrift 16. 483 - 485 (1981)
- 75 Zenz, M.: Peridurale Morphin-Analgesie zur Schmerztherapie bei
Karzinompatienten. In: Zenz, M. (Hrsg.): Peridurale Opiat-
Analgesie. 83 - 102. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1982)
- 76 Zenz, M.; Piepenbrock, S.; Hübner, B.; Glocke, M.: Peridurale
Analgesie mit Buprenorphin und Morphin bei postoperativen
Schmerzen. Anästh. Intensivther. Notfallmed. 16. 333 - 339
(1981)

- 77 Zenz, M.; Piepenbrock, S.; Hüsch, M.; Schappler-Scheele, B., Neuhaus, R.: Erfahrungen mit länger liegenden Periduralkathedern - Peridurale Morphin-Analgesie bei Karzinompatienten. Regional-Anaesthesie 4. 26 - 28 (1981)
- 78 Zenz, M.; Piepenbrock, S.; Otten, B.; Otten, G.; Neuhaus, R.: Peridurale Morphin-Analgesie. Anaesthesist 30. 77 - 82 (1981)
- 79 Zieglgänsberger, W.; Gessler, M.; Rust, M.; Struppler, A.: Neuropsychiologische Grundlagen der spinalen Opiatanalgesie. Anaesthesist 30. 343 - 346 (1981)

LEBENS LAUF

4. Mai 1953	Geburt in Hersbruck/Mfr. Vater: Jurist Mutter: Postbeamtin
1959 - 1964	Besuch der Volksschule am Paniersplatz in Nürnberg
1964 - 1973	Besuch des Philipp-Melanchthon- Gymnasiums in Nürnberg und Abitur
1973 - 1980	Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen-Nürnberg
1979 - 1980	Praktisches Jahr an der 1. Chirurgischen und der 4. Medizinischen Klinik in Nürnberg, sowie der HNO-Klinik der Universität Erlangen
23. April 1980	Bestehen der Ärztlichen Prüfung und Approbation
15. Sept. 1980 - 31. Dez. 1982	Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Klinik im Klinikum Nürnberg
seit 1. Jan. 1983	Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Klinik im Zentralklinikum Augsburg

DANKSAGUNG

Für zahlreiche Anregungen zur Durchführung der klinischen Untersuchungen, Hinweise zur Literatur und der sehr konstruktiven Kritik der schriftlichen Ausarbeitung danke ich Herrn Prof. Dr. Opderbecke (Vorstand des Instituts für Anästhesiologie im Klinikum der Stadt Nürnberg) und Herrn Dr. Sarubin.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Brückner (Chefarzt der Neurochirurgischen Klinik im Klinikum der Stadt Nürnberg) für die Erlaubnis, die Untersuchung in seiner Klinik durchzuführen und die dabei gewährte Unterstützung. Besonderer Dank gebührt auch allen Schwestern der Klinik für ihre tatkräftige Hilfe in den praktischen Untersuchungsschritten.

Außerdem danke ich Frau Dipl. Stat. Land vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg (Vorstand Prof. Horbach) für ihre engagierte Beratung bei der Planung und Auswertung der klinischen Untersuchung.

Ebenso danke ich Frau Zynda für das Schreiben der Arbeit.

